Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

# „Die postoperative Leberdurchblutung" — Einfluß von Herzoperation und kardiopulmonalem Bypass in der frühen postoperativen Phase —

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM LIEBENDÖRFER
aus Stuttgart

1981

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

# „Die postoperative Leberdurchblutung" — Einfluß von Herzoperation und kardiopulmonalem Bypass in der frühen postoperativen Phase —

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
JOACHIM LIEBENDÖRFER
aus Stuttgart

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Voigt
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Voigt
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1.1. | Einführung | 1 |
| 1.2. | Problemstellung | 3 |
| 1.3. | Die Entwicklung der Methode | 5 |
| 2. | Patienten und Methodik | 6 |
| 2.1. | Patienten | 6 |
| 2.1.1. | Personenbezogene Daten | 6 |
| 2.1.2. | Zustandsbezogene Daten | 9 |
| 2.1.2.1. | Patientengruppen mit low card. output | 9 |
| 2.1.2.2. | Verschiedene Parameter | 9 |
| 2.2. | Geräte | 12 |
| 2.2.1. | Die Absaugpumpe | 12 |
| 2.2.2. | Das Oxymeter | 12 |
| 2.2.3. | Schreiber | 13 |
| 2.2.4. | Der HMV-Computer | 13 |
| 2.2.5. | Das Spektralphotometer | 14 |
| 2.2.6. | Der HP-Computer | 14 |
| 2.3. | Chemikalien | 16 |
| 2.3.1. | Chemische und physikalische Eigenschaften | 16 |
| 2.3.2. | Biologische Eigenschaften und Eliminierung | 17 |
| 2.3.2.1. | Verteilung und Eiweißbindung | 17 |
| 2.3.2.2. | Aufnahme in die Leber | 17 |
| 2.3.2.3. | Sekretion | 18 |
| 2.3.3. | Dosierung | 19 |
| 2.3.4. | Anwendung | 19 |
| 2.3.5. | Nebenwirkungen | 20 |
| 2.3.6. | Bromsulphthalein | 20 |
| 2.4. | Methoden | 23 |
| 2.4.1. | Methodischer Überblick | 23 |
| 2.4.1.1. | Farbstoffverdünnungskurven | 24 |
| 2.4.2. | Unblutige Messung | 25 |
| 2.4.2.1. | Eichkurve | 25 |
| 2.4.2.2. | Vorbereitung der Patienten | 25 |
| 2.4.2.3. | Erstellen der Verlaufskurve | 26 |
| 2.4.2.4. | Die Eichprobe | 27 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 2.4.3. | Blutige Messung | 27 |
| 2.4.3.1. | Die Eichprobe | 27 |
| 2.4.3.2. | Die Verlaufskurve | 28 |
| 2.4.4. | Bestimmung der Leberdurchblutung | 31 |
| 2.4.4.1. | Übertragung der Kurve | 31 |
| 2.4.4.2. | Die primären Parameter | 31 |
| 2.4.4.3. | Die sekundären Parameter | 33 |
| 2.4.4.4. | Das trial and error-Verfahren | 35 |
| 2.4.5. | Die Bestimmung des Herzminutenvolumens | 35 |
| 2.4.5.1. | Die allgemeine Formel | 35 |
| 2.4.5.2. | Die Anwendung der Formel | 36 |
| 2.4.6. | Abgeleitete Größen | 37 |
| 2.4.6.1. | Herz | 37 |
| 2.4.6.2. | Kreislauf | 37 |
| 2.4.6.3. | Leber | 38 |
| 2.4.7. | Statistische Methoden | 39 |
| | | |
| 3. | Ergebnisse | 41 |
| 3.1. | Ergebnisse einzelner Variablen | 41 |
| 3.1.1. | Herzdaten | 41 |
| 3.1.2. | Kreislaufdaten | 43 |
| 3.1.3. | Leberdaten | 45 |
| 3.1.3.1. | Einzelergebnisse | 45 |
| 3.1.3.2. | Beziehungen zwischen Leberdaten | 47 |
| 3.2. | Bivariate Ergebnisse | 49 |
| 3.2.1. | Physiologie der Beziehungen | 49 |
| 3.2.2. | Der Operationseinfluß | 54 |
| 3.2.3. | Einfluß der Dosierung | 58 |
| 3.2.4. | Das Verteilungsvolumen | 60 |
| 3.2.5. | Der zentralvenöse Druck | 64 |
| | | |
| 4. | Diskussion | 66 |
| 4.1. | Diskussion der Methodik | 66 |
| 4.1.1. | Heuristische Problematik | 66 |
| 4.1.1.1. | Vergleichbarkeit der Methode | 66 |
| 4.1.1.2. | Die Kontrollgruppe | 67 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 4.1.1.3. | Die Dosierung | 71 |
| 4.1.1.4. | Die Abhängigkeit von der Zellfunktion | 74 |
| 4.1.1.5. | Unblutige - blutige Methode | 77 |
| 4.1.1.6. | Differenzierung der Zuflüsse | 78 |
| 4.1.2. | Störfaktoren durch den Patienten | 82 |
| 4.1.2.1. | Die Hypothermie | 82 |
| 4.1.2.2. | Acidose und Hypoxie | 85 |
| 4.1.2.3. | Die künstliche Beatmung | 88 |
| 4.1.2.4. | Volumenänderungen | 90 |
| 4.1.2.5. | Einwirkungen durch Pharmaka | 93 |
| 4.1.2.6. | Die hormonelle Regulation | 95 |
| 4.2. | Diskussion der Ergebnisse | 98 |
| 4.2.1. | Herzdaten | 98 |
| 4.2.2. | Kreislaufdaten | 100 |
| 4.2.2.1. | Der Blutdruck | 100 |
| 4.2.2.2. | Der zentralvenöse Druck | 103 |
| 4.2.3. | Leberdaten | 109 |
| 4.2.3.1. | Zustandsbeschreibung | 109 |
| 4.2.3.2. | Der Leberschaden | 112 |
| 4.2.3.3. | Die Leberfunktion | 115 |
| 4.2.4. | Zusammenfassende Beurteilung | 119 |
| 4.2.5. | Regulation der Leberdurchblutung | 122 |
| 4.2.5.1. | Abhängigkeit vom HMV | 122 |
| 4.2.5.2. | Autoregulation zwischen den Zuflüssen | 124 |
| 4.2.5.3. | Autoregulative Fraktionserhöhung | 126 |
| 4.2.6. | Der Operationseinfluß | 131 |
| 4.2.6.1. | Auswirkungen der Narkose | 131 |
| 4.2.6.2. | Die HLM-Verweildauer | 133 |
| 4.2.7. | Das Verteilungsvolumen | 140 |
| 5. | Zusammenfassung | 145 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 148 |

Verzeichnis der Abbildungen


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1 | Die Anordnung der Geräte | 15 |
| 2 | Die 3 Verteilungsräume des ICG | 22 |
| 3 | Die Verlaufskurve | 30 |
| 4 | Die Konzentrationskurve | 32 |
| 5 | Hepatic Flow - Gesamtwiderstand | 48 |
| 6 | HMV - Hepatic Flow | 51 |
| 7 | Schlagindex - Gesamtwiderstand | 52 |
| 8 | HMV - Gesamtwiderstand | 53 |
| 9 | HLM-Verweildauer - Gesamtwiderstand | 56 |
| 10 | HLM-Dauer - Hepatic Flow | 57 |
| 11 | HMV - Verteilungsvolumen | 62 |
| 12 | Verteilungsvolumen - Hepatic Flow | 63 |
| 13 | Gesamtübersicht | 147 |


Verzeichnis der Tabellen


| | | |
|---|---|---|
| 1 | Übersicht der patientenbezogenen Daten | 8 |
| 2 | Übersicht der zustandsbezogenen Daten | 11 |
| 3 | Übersicht der Herzdaten | 42 |
| 4 | Übersicht der Kreislaufdaten | 44 |
| 5 | Übersicht der Leberdaten | 46 |
| 6 | Die Leberdurchblutung im Kontext | 50 |
| 7 | Der Operationseinfluß | 55 |
| 8 | Abhängigkeit von der Dosierung | 59 |
| 9 | Einwirkung des Verteilungsvolumens | 61 |
| 10 | Der zentralvenöse Druck | 65 |
| 11 | Die Leberdurchblutung im Methodenvergleich | 68 |
| 12 | Arterieller und venöser Anteil | 81 |
| 13 | Der Hepatic Flow und sein Anteil am HMV | 110 |
| 14 | Halbwertszeit und Eliminationskonstante | 111 |

## 1.1. Einführung

Die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine hat einen großen Fortschritt in der Herzchirurgie gebracht. Dennoch ist die Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs eine invasive Behandlungsmethode, deren physiologische Anpassung an die Funktionen des Herzens und des Gasaustausches nur unvollständig ist. Bei der Frage nach den Auswirkungen dieser nur partiellen Adaption an die Physiologie des Organismus standen die Untersuchungen über die postoperativen Veränderungen an Gehirn und Niere bisher im Vordergrund. Da sich die frühe postoperative Phase in erster Näherung durch eine Kreislaufzentralisation beschreiben läßt, war mit einer Schädigung, besonders der Niere, zu rechnen. Auswirkungen auf die Leber wurden deshalb wenig berücksichtigt.

Nachdem sensiblere Methoden der Enzymdiagnostik entwickelt wurden, zeigte sich verschiedentlich auch ein Leberschaden. Der stärkste Anstieg der Enzymaktivität wurde in den ersten postoperativen Stunden verzeichnet (69,89). Alarmierend muß jedoch die Feststellung wirken, daß bei 34% der Patienten nach einer Herzoperation ein Anstieg des Bilirubin im Serum zu verzeichnen war (11). Um einiges dramatischer ist das Bild bei den Herztransplantationen. Von 100 Patienten, die nach einer Herz-

transplantation starben, war bei 41 davon ein Leberversagen als Todesursache zumindest mitverantwortlich (9).

Auf der anderen Seite ist die Leber gerade in der post-operativen Phase den erhöhten Anforderungen von seiten des Stoffwechsels ausgesetzt (80). Die besondere Funktion der Leber liegt in der Filtration des freien Hämoglobins, der Stabilisierung des Gerinnungsstatus und in der Bindung von Toxinen (9). Daß den oben beschriebenen Veränderungen die spezielle Situation nach einer Herzoperation zugrunde-liegt, ist deswegen denkbar, da die Leber im allgemeinen als ein unempfindliches Organ gilt und eine Schockleber erst nach mindestens 10 Stunden schweren Schocks beobachtet wird (74).

## 1.2. Problemstellung

Die besondere Bedeutung der Herzoperation liegt nicht nur in den Veränderungen, die durch die Herz-Lungen-Maschine gesetzt werden könnten, sondern vielmehr in einem operativen Eingriff an der zentralen Pumpe. Dadurch sind Veränderungen in der gesamten Hämodynamik möglich. Die klinische Erfahrung weist auf Patienten hin, die zentralisiert sind und sich in einem schockähnlichen Zustand befinden. Für das klinische Bild dürfte jedoch ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren verantwortlich sein. Auf den Einfluß einiger dieser Variablen wird im Abschnitt 4.1.2. gesondert eingegangen. Das klinische Bild und die Erkenntnisse aus den im Abschnitt 4.1.2. zitierten Arbeiten, lassen in der postoperativen Phase auf ein vermindertes Herzminutenvolumen und einen erhöhten peripheren Widerstand schließen. Als Voraussetzung ist also eine Situation mit low cardiac output-Symptomatik als wahrscheinlich anzunehmen, muß aber noch durch die Untersuchungen bewiesen werden.

Die Fragestellung lautet nun, wie sich diese Voraussetzung auf die Leberdurchblutung auswirkt. In schockähnlichen Situationen ist besonders das Mesenterium von einer Einschränkung der Durchblutung betroffen (84). Vielleicht

kommt es bei der Leber wegen der Verbindung über die Vena portae zu ähnlichen Erscheinungen? Oder ist, etwa aus funktionellen Gründen, keine Einschränkung zu erwarten?

Um aber die Messung der Leberdurchblutung zu einer sinnvollen Aussage zu machen, muß versucht werden, die Leberdurchblutung nicht isoliert, sondern im Zusammenhang mit dem gesamten Kreislauf zu sehen. Deswegen soll neben dem Herzminutenvolumen auch der periphere Gesamtwiderstand bestimmt werden. Eine sinnvolle Aussage bedeutet aber auch, daß nach Möglichkeit die Ursachen einer veränderten Leberdurchblutung geprüft werden müssen. Und schließlich ist zu erörtern, in welchem Ausmaß mit Schäden oder Funktionsstörungen zu rechnen ist.

## 1.3. Die Entwicklung der Methode

Zur Lösung der Problemstellung wird eine Methode verwendet, die erst in der jüngeren Zeit entwickelt wurde. 1945 führte Bradley das Bromsulphthalein in die medizinische Forschung ein. Die erstmalige Anwendung am Menschen erfolgte aber erst 1947 durch Meyers (41). Mit Bromsulphthalein wurden die ersten Durchblutungsbestimmungen am Menschen nach dem Fick'schen Prinzip durchgeführt. Das in dieser Arbeit verwendete Indocyanin Grün wurde 10 Jahre später von Fox in die kardiologische Diagnostik eingeführt und erst 1959 von Ketterer (50) und Rapaport (77) zur Messung der Durchblutung benützt.

Allerdings mußte bei diesen Verfahren immer noch eine Katheterisierung der Lebervene vorgenommen werden, um die arterio-venöse Differenz der Farbstoffkonzentration erfassen zu können. Richards (79) erbrachte die mathematischen Voraussetzungen, die dann von Clarkson (17) 1967 benützt wurden, um die Durchblutung ohne Lebervenenkatheterisierung, sondern durch rechnerisches Vorgehen zu ermitteln.

# 2. Patienten und Methodik

## 2.1. Patienten

### 2.1.1. Personenbezogene Daten

Die beiden folgenden Kriterien waren maßgebend für die Auswahl der Patienten, an denen die Messungen durchgeführt werden sollten:

1. erwachsene Personen
2. nach heteroanamnestischen und klinischen Daten durfte keine Leberschädigung vorliegen.

Von der ersten Bedingung abgesehen, hatte das Alter keine weiteren Einflüsse auf die Auswahl, so daß die Patienten zwischen 41 und 66 Jahren alt waren. Die Durchschnittsgröße von 1,72 m und das Durchschnittsgewicht mit 79,2 kg sind charakteristisch für fast alle Patienten. So hatten außer dem Patienten mit der Versuchsnummer 5 sämtliche das Normalgewicht überschritten. Die Ursache dafür, daß die 10 Messungen an 9 Männern und nur an einer Frau durchgeführt wurden, ist wohl am ehesten in der Geschlechtsverteilung zu suchen, die bei den Grundkrankheiten der Patienten anzutreffen ist. Es handelt sich hierbei um 5 koronare Herzerkrankungen, die therapeutisch mit Bypassoperationen angegangen wurden sowie 2 Patienten mit Vorhof-Septumdeffekt.

Bei den 3 noch verbleibenden Patienten wurde ein Klappenersatz vorgenommen, zweimal bei Aortenstenosen und einmal bei einem kombinierten Mitralvitium. Die einzelnen Daten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Übersicht der patientenbezogenen Daten

ASD = Atrium Septum Defekt AKE = Aortenklappeners.

KHE = Koronare Herzerkrankung MKE = Mitralklappeners.

| Nr. | Init. | Sex | Alter | Größe | Gewicht | Oberfl. | Diagn. | RR präop. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | m | kg | $m^2$ | | mm Hg |
| 1 | B.A. | m | 28.09.28 | 1,78 | 80,0 | 1,97 | MKE | 120/70 |
| 2 | Sch.W. | m | 09.02.13 | 1,76 | 85,0 | 2,00 | KHE | 115/80 |
| 3 | D.J. | m | 11.11.31 | 1,78 | 83,0 | 2,00 | KHE | 130/80 |
| 4 | W.W. | m | 19.04.38 | 1,76 | 77,2 | 1,93 | KHE | 130/90 |
| 5 | L.A. | m | 21.01.28 | 1,68 | 67,5 | 1,75 | ASD | 110/70 |
| 6 | R.J. | f | 15.03.26 | 1,66 | 67,0 | 1,74 | ASD | 120/70 |
| 7 | P.H. | m | 20.11.33 | 1,74 | 88,0 | 2,01 | KHE | 140/90 |
| 8 | Sch.F. | m | 13.07.22 | 1,75 | 83,0 | 1,97 | AKE | 130/90 |
| 9 | B.G. | m | 22.03.27 | 1,70 | 85,0 | 1,95 | AKE | 125/90 |
| 10 | S.H. | m | 14.02.25 | 1,62 | 77,0 | 1,82 | KHE | 120/75 |
| $\bar{x}$ | | | 52,2 J. | 1,72 | 79,3 | 1,95 | | 124/80 |
| s | | | ±7,3 J. | ±0,06 | ±7,2 | | | ± 9/9 |

### 2.1.2. Zustandsbezogene Daten

#### 2.1.2.1. Patientengruppen mit low cardiac output

Die low cardiac output-Symptomatik ließe sich durchaus auch bei Unfallverletzten untersuchen, die sich im Schockzustand befinden. Jedoch sind die gleichen Messungen bei Patienten, die eine Herzoperation unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine hinter sich haben, aus organisatorischen Gründen und hinsichtlich der Kollektivzusammensetzung einfacher.

Die erste Zeit nach der Operation ist durch eine mehr oder weniger starke Herzinsuffizienz gekennzeichnet (22) und stellt somit eine vulnerable Phase dar, die bei Komplikationen zur vitalen Gefährdung führen kann. Eine zusätzliche Belastung durch Versuche sollte beim komplizierten postoperativen Verlauf vermieden werden. Deshalb war eine wesentliche Bedingung für die Auswahl der Versuchspersonen ein komplikationsloser postoperativer und operativer Verlauf.

#### 2.1.2.2. Verschiedene Parameter

Alle Patienten wurden im Zustand der Bewußtlosigkeit und der künstlichen Beatmung untersucht. Der klinische Aspekt

ließ auf eine Zentralisation mit peripherer Vasokonstriktion schließen. Die Hämoglobinwerte mit durchschnittlich 14,16 g % zeigten ein nur leichtes Absinken gegenüber den Normwerten, während der Hämatokrit mit einem Mittelwert von 39,24 % im Rahmen der operativen Hämodilution zu sehen ist. Da die Lèberdurchblutung ungefähr eine Stunde nach Beendigung der Narkose gemessen wurde, diese dauerte durchschnittlich 3 Stunden und 29 Minuten, bestand noch eine geringgradige Hypothermie. Die mittlere Verweildauer an der Herz-Lungen-Maschine betrug 1 Stunde und 7 Minuten.

Sämtliche Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung auf der Intensivstation der chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen. Jede Versuchsperson wurde vor der Operation nach einer orientierenden Aufklärung um die freiwillige Zustimmung zur Injektion des Farbstoffes und zur Entnahme von Blutproben gebeten.

Eine Übersicht über die Daten, die den postoperativen Zustand charakterisieren sollen, findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2

Übersicht der zustandsbezogenen Daten

| Nr. | RR postop. | Hb | Hk | HLM-Dauer | | Narkosedauer | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | mm Hg | g % | % | Std. | Min. | Std. | Min. |
| 1 | 150/80 | 15,5 | 42,4 | 1 | 55' | 4 | 30' |
| 2 | 175/80 | 10,8 | 30,3 | 1 | 50' | 4 | 30' |
| 3 | 120/70 | 14,7 | 41,5 | | 40' | 3 | 20' |
| 4 | 130/65 | 14,0 | 39,9 | 1 | | 3 | |
| 5 | 140/90 | 14,1 | 40,5 | | 45' | 3 | 15' |
| 6 | 120/70 | 13,4 | 41,0 | | 45' | 2 | 55' |
| 7 | 180/100 | 15,2 | 42,1 | | 40' | 3 | |
| 8 | 150/90 | 14,5 | 39,1 | 1 | 05' | 3 | 50' |
| 9 | 115/50 | 14,4 | 37,1 | 1 | 20' | 3 | 05' |
| 10 | 160/80 | 15,0 | 38,5 | 1 | 05' | 3 | 30' |
| $\bar{x}$ | 144/78 | 14,16 | 39,24 | 1 | 07' | 3 | 29' |
| s | ±23/14 | ±1,33 | ±3,55 | | ±27' | | ±36' |

## 2.2. Geräte

### 2.2.1. Die Absaugpumpe

Die Absaugpumpe Atlas Automatic 8009 der Firma Friedrich Krupp GmbH war notwendig, um eine konstante Strömungsgeschwindigkeit des abgesaugten Blutes zu garantieren. Die Pumpe wurde, um Blut einzusparen, auf die geringste Ansauggeschwindigkeit gestellt und nur intermittierend bedient.

### 2.2.2. Das Oxymeter

Das Atlas-Doppel-Oxymeter AN 8032 A1 der Firma Friedrich Krupp GmbH ist Spektralphotometer und Verstärker zugleich. Die Messung von Grünfarbstoffen ist unabhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes, da der Apparat hierbei mit einer Wellenlänge von 810 nm am isosbestischen Punkt arbeitet (5).

Bei der indirekten Messung in den ersten 4 Fällen wurde der Ohraufnehmer verwendet. Nach dem Transmissionsprinzip wird das Ohr durchleuchtet und das durchgelassene Licht von dem Photozellensystem aufgenommen (57).

Bei der direkten Messung wurde die Durchströmungseinheit mit der Durchflußküvette benützt. Die Absorption wird dabei unmittelbar am durchfließenden Blut gemessen. Zur Pulskompensation ist ein Regler in die Durchströmungseinheit eingebaut (5).

2.2.3. Schreiber

Der Potentiometerschreiber Servogor Type RE 511 wurde an den Oxymeter angeschlossen, um die Farbstoffverdünnungskurven analog und simultan zur Messung aufzuzeichnen. Die Papiergeschwindigkeit betrug 300 mm/h. Der Ausschlag des Schreibers wurde durch das Einstellen einer 5 V Spannung festgelegt.

2.2.4. Der HMV-Computer

Außerdem wurde über einen Übersteuerungsregler ein HMV-Computer System Jenny der Firma Regatron an den Oxymeter angeschlossen. Der Computer nimmt eine Auswertung der Primärkurve unter Ausschaltung des Refluxwellenfehlers vor. Dabei wird die Fläche unter der Farbkurve bis zur Rezirkulationswelle unter Addition der bis zum Schnittpunkt Y = 0 extrapolierten Kurve integriert. Für die statische Eichung wird die Eichfläche einer bestimmten Konzentration über 1 Sekunde ermittelt.

2.2.5. Das Spektralphotometer

Mit einem Spektralphotometer PM 4 der Firma Carl Zeiss wurden bei der indirekten Methode die Farbstoffkonzentrationen von solchen Blutproben gemessen, die zur Eichung entnommen waren.

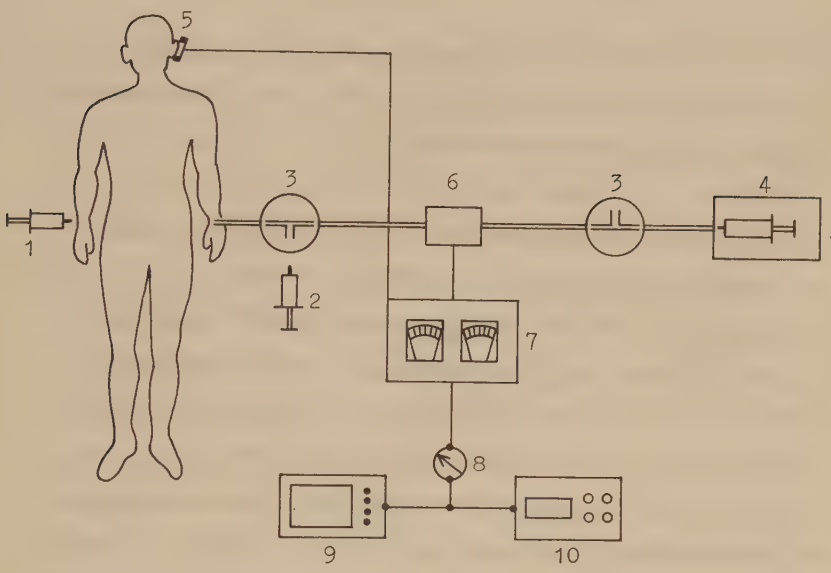
2.2.6. Der HP-Computer

Zur rechnerischen Auswertung wurde ein Computer Type 9825 der Firma Hewlett & Packard benützt. Zur Berechnung der Leberdurchblutung wurde ein Programm eingegeben, das den Flow nach dem "trial and error"-Verfahren mittels Intervallhalbierung ermittelte.

Über die genaue Anordnung aller Geräte orientiert die Abbildung 1.

Abbildung 1

Die Anordnung der Geräte




1 Injektionsspritze mit dem Farbstoff

2 Spritze mit Natriumheparinat zum Durchspülen

3 Dreiwegehahn

4 Absaugpumpe

5 Ohraufnehmer

6 Durchströmungseinheit

7 Oxymeter

8 Übersteuerungsregler

9 Schreiber

10 HMV Computer

## 2.3. Chemikalien

### 2.3.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Bei den Versuchen ist Indocyanin Grün (ICG) als steriler und wasserlöslicher Tricarbocyanin-Farbstoff (Handelsname: Cardio Green) verwendet worden.

ICG, mit destilliertem Wasser in Lösung gegeben, weist zwischen 700 und 720 nm ein Absorpationsmaximum auf. Die wichtigere spektralphotometrische Bestimmung liegt jedoch bei 805 ± 5 nm (95). Hier ergibt sich ein Absorptionsmaximum des im Plasma befindlichen ICG. Bei 805 nm liegt gleichzeitig der isosbestische Punkt, so daß die Sauerstoffsättigung des Blutes keinen Einfluß auf das Meßergebnis ausüben kann. Photometrische Eichkurven können labormäßig leicht erstellt werden, da eine gute Übereinstimmung der Extinktionskurven von ICG in einer 5prozentigen Lösung von Humanalbumin und von ICG im unveränderten menschlichen Plasma gefunden wurde (16). Allerdings darf in der Eichlösung nicht gleichzeitig Heparin, Novalgin oder eine dem Novalgin verwandte chemische Substanz enthalten sein, da es sonst zu Interferenzen im Sinne einer Extinktionsabnahme kommt (95).

## 2.3.2. Biologische Eigenschaften und Eliminierung

### 2.3.2.1. Verteilung und Eiweißbindung

Nach Injektion oder Infusion verteilt sich ICG schnell und gleichmäßig im gesamten intravasalen Raum. Das gesamte Gefäßnetz kann hierbei als ein Kompartiment gelten (71). Das ICG liegt jedoch nicht frei und gelöst im Blut vor, sondern ist fast zu 100 % an die Eiweißfraktionen des Blutes gebunden. Lange Zeit wurde angenommen, daß der größte Teil an Albumin gebunden ist (16). Neuere Untersuchungen weisen aber daraufhin, daß 80 % im menschlichen Serum an Globuline und hierbei besonders an $alpha_1$-Lipoproteine gebunden sind (6). Nach spätestens 60 bis 120 Sekunden ist der Verteilungsvorgang abgeschlossen und die Aufnahme in die Leber führt zur Abnahme der Farbstoffkonzentration im Blut.

### 2.3.2.2. Aufnahme in die Leber

Nach Paumgartner (71) ist die Eliminationsgeschwindigkeit dosisabhängig und kann durch die Michaelis-Menten-Gleichung beschrieben werden. Neben einer Carrier-Hypothese wird auch noch die Diffusion durch die sinusoidale Membran der Hepatozyten diskutiert. Die Kinetik und der Nachweis einer

kompetitiven Hemmung durch andere gallenpflichtige Stoffe wie Bilirubin, Rifamycin und Probenecid sprechen jedoch mehr für den aktiven Transport (71). Eine kompetetive Hemmung der ICG-Aufnahme in die Leberzelle durch Hilirubin darf aber bei Serumspiegeln bis zu 3 mg% vernachlässigt werden (71). Eine Eliminierung durch andere Organe, insbesondere die Niere, wurde nie festgestellt (13, 16, 77). Auch eine weitere Umverteilung in die Liquorräume wurde ausgeschlossen (50).

2.3.2.3. Sekretion

Da die initiale Aufnahme beträchtlich größer ist als die exkretorische Kapazität, kommt es zur kurzdauernden Akkumulation des Farbstoffes in den Hepatozyten. Wird das exkretorische Transportmaximum überschritten,so soll es wegen der Anhäufung zur Hemmung der gallensalzunabhängigen Gallenbildung kommen (71). Die Vorstellung von zwei, voneinander unabhängigen,Transportmechanismen erklärt auch den zeitlichen Unterschied zwischen Konzentrationsabfall im Plasma und Konzentrationsanstieg in der Galle (16). Als biliäres Ausscheidungsprodukt wurde das unveränderte und nicht konjungierte ICG nachgewiesen (13, 94). Dabei konnten bis zu 89 % des injizierten Farbstoffes wiedergefunden werden; ICG unterliegt nicht einem enterohepatischen Kreislauf (50, 77).

2.3.3. Dosierung

Die Dosierung wird recht unterschiedlich gehandhabt. So gibt die Herstellerfirma eine Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht an (14). Eine Gesamtdosis von 2 mg/kg KG sollte nicht überschritten werden. Diese, früher übliche, Dosierung (94) ist nicht sensibel genug, um milde Leberzellschäden zu erfassen (20). Ausgehend von der Theorie des aktiven Transportes, müßte die Transportkapazität stärker ausgelastet werden, um in den empfindlicheren Teil der Sättigungskurve zu kommen. Doch auch eine zehnfach so hohe Dosis liegt noch im steil ansteigenden Bereich der Michaelis-Menten-Gleichung (71). Bei der vorliegenden Arbeit wurde für die ersten vier Patienten die Dosierung mit 0,25 mg/kg gewählt und bei den restlichen sechs Patienten eine Dosis von 1 mg/kg KG. Die Gesamtdosis lag somit bei ca. 20 bzw. 80 mg. Die methodischen Auswirkungen dieser unterschiedlichen Dosierung werden im Abschnitt 4.1.1.3. besprochen.

2.3.4. Anwendung

Wenige Minuten vor der Injektion wurde der Farbstoff in dem beigefügten Aqueous Solvent aufgelöst, so daß ein Volumen von 2 bzw. 5 ml zu injizieren war. Um eine schnelle und optimale Verteilung zu erreichen, wurde das ICG als

Bolusinjektion in einen möglichst zentral liegenden venösen Katheter eingespritzt. Sofort im Anschluß daran wurde mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

### 2.3.5. Nebenwirkungen

Trotz jahrelanger Anwendung wird von verschiedenen Autoren übereinstimmend berichtet, keine schädlichen Wirkungen beobachtet zu haben (16, 71, 94). Da Cardio Green eine kleine Menge Natriumjodid enthält, sollte ICG bei Patienten mit einer Jodallergie nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Auch sind artefiziell veränderte Ergebnisse bei einer kurz danach angesetzten Radiojodstoffwechsel-Untersuchung denkbar.

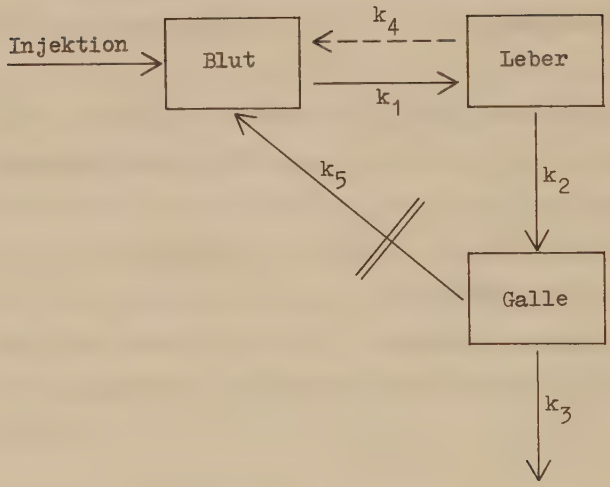
### 2.3.6. Bromsulphthalein

Grundsätzlich ähnliche und gleichwertige Ergebnisse lassen sich auch durch die Anwendung von Bromsulphthalein (BSP) erzielen (13). Seit die Sensitivität von ICG durch die Dosierungsänderung erhöht wurde (57), liegt die Korrelation mit r = 0,92 besonders bei leichten Lebererkrankungen sehr hoch (16). Obwohl es sich ebenfalls um einen nicht radioaktiven Farbstoff handelt, besitzt BSP bei ähnlich leichter Handhabung wesentliche Nachteile (62). Die zusätzliche extrahepatische Eliminierung in Höhe von 2 % durch die Niere (16) sowie eine Aufnahme in das Gewebe (13) ver-

fälschen die Meßwerte. Besonders ins Gewicht fallen muß aber die toxische Wirkung des BSP, die von Thrombophlebitiden bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen reicht. Bis 1973 sind 100 schwere Zwischenfälle mit 16 Todesfällen bekannt geworden (94).

Abbildung 2

Die 3 Verteilungsräume des ICG




Die Abbildung 2 dient der Erläuterung des Abschnittes 2.3.2. Nach den Vorstellungen eines 3 Compartment-Modells wird der Konzentrationsabfall im Blut initial von $k_1$ bestimmt und erst nach ca. 6 - 10 Minuten überwiegend von $k_2$ (78). $k_1$ wäre die Geschwindigkeitskonstante für die Farbstoffaufnahme in die Leber und $k_2$ die Geschwindigkeitskonstante für die Sekretion in die Galle (102). $k_4$ gilt als vernachlässigbar klein und $k_5$ als nicht existent (54).

## 2.4. Methoden

### 2.4.1. Methodischer Überblick

Die meisten Methoden zur Messung einer Organdurchblutung sind mit dem Mangel behaftet, daß ein gefäßnahes Anbringen von Meßelektroden erforderlich ist. Aus diesem Grund wurden weder die elektromagnetische (15, 64) noch die Ultraschall-Doppler-Methode (91) verwendet. Verfahren mit Radioisotopen (66, 16) sind neben der Strahlenbelastung der Versuchspersonen noch mit Problemen in der Herstellung belastet (98), die sich auf die Meßgenauigkeit auswirken.

Bei den Methoden nach dem Fick'schen Prinzip wird eine exakt definierte Indikatormenge injiziert und nach einer bestimmten Zeit wird die Konzentration des Indikators in dem Lösungskompartiment bestimmt. Werden die Konzentrationsbestimmungen vor und nach dem dazwischengeschalteten Organ durchgeführt und daraus die vom Organ eliminierte Indikatormenge berechnet, so kann auf die Clearance geschlossen werden. Diese bezeichnet zunächst nur ein bestimmtes Volumen. Erst unter Berücksichtigung der Zeit gelangt man zur Organdurchblutung.

$$\text{Clearance} = \frac{\text{eliminierte Menge}}{\text{Plasmakonzentration}} = \frac{\text{Menge}}{\text{Menge/Volumen}} = \text{Vol.}$$

$$\text{Organdurchblutung} = \frac{\text{eliminierte Menge}}{\text{a.-v.Diff. x Zeit}} = \frac{\text{Volumen}}{\text{Zeit}}$$

2.4.1.1. Farbstoffverdünnungskurven

Bei den Farbstoffverdünnungskurven wird eine Substanz intravenös zugeführt, die in hohem Maße selektiv über ein einziges Organ ausgeschieden wird. Von der Stärke der Organdurchblutung ist die ausgeschiedene Menge der Substanz abhängig (48). Die Ausscheidung wird aber auch von der Zellfunktion mitbestimmt. Das ist ein Faktor, der diese Methode etwas ungenauer macht.

Als Farbstoffe werden verwendet: Bromsulphthalein (15, 79), ICG (13) und selten auch einmal Paraaminohippursäure (47). Letztere findet wegen ihrer Ausscheidungsart eher bei Nierenuntersuchungen Anwendung. Warum bei unseren Untersuchungen ICG verwendet wurde, geht aus den Abschnitten 2.3.5. und 2.3.6. hervor.

Lange Zeit waren auch die Farbstoffmethoden mit dem Mangel eines operativen Eingriffs belastet, da eine Katheterisierung der Lebervene notwendig war (13, 50). Nachdem es gelungen ist, die Leberdurchblutung durch rechnerische Auswertung zu bestimmen (17, 18, 79), dürfte das Verfahren

mit ICG die wohl am einfachsten anzuwendende und für den Patienten schonendste Methode sein. Eine Differenzierung der beiden Leberzuflüsse erlaubt diese Methode allerdings nicht.

### 2.4.2. Unblutige Messung

#### 2.4.2.1. Eichkurve

Um auf kolorimetrischer Basis eine genaue Aussage über die Farbstoffkonzentration im Blut machen zu können, war es notwendig, eine Eichkurve zu erstellen. Entsprechend den Voraussetzungen des Abschnittes 2.3.1. wurde mit einer 5prozentigen Humanalbuminlösung eine Verdünnungsreihe aus ICG hergestellt. Sie bestand aus 10 Röhrchen mit ansteigenden Konzentrationen von 0,5 bis 5 mg/ml. Insgesamt 3 dieser Verdünnungsreihen wurden gegen ihren jeweiligen Leerwert bei 805 nm gemessen. Aus dem Mittelwert der 3 Reihen ergab sich eine Eichgerade, aus der bei gegebener Extinktion die Konzentration abgelesen werden kann.

#### 2.4.2.2. Vorbereitung der Patienten

Daß bei den zentralisierten Patienten, die sich voraussichtlich im Zustand des protrahierten Schocks befanden, trotzdem eine unblutige Messung mittels Ohraufnehmer (57)

möglich war, wurde dadurch erreicht, daß eine stark hyperämisierende Finalgonsalbe (Nonylsäureamid und Nikotinsäureester) für mindestens 10 Minuten auf die Ohrmuschel einwirkte. Dazu unterstützte die Erwärmung durch den Ohraufnehmer noch mit einem leichten vasodilatatorischen Effekt. Erst wenn ein steady state erreicht war, d.h. die Ohrdurchblutung sich konstant zeigte und die Nullinie von Schreiber und Oxymeter keine Veränderungen mehr erkennen ließen, dann erst wurde mit dem eigentlichen Versuchsablauf begonnen.

2.4.2.3. Erstellen der Verlaufskurve

20 mg ICG wurde in 4 ml des beigefügten Lösungsmittels aufgelöst und im Schuß in einen zentralvenösen Katheter gespritzt. Mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung wurde sofort nachgespült, um keine Farbstoffreste im Katheter zu belassen. Die Konzentration des ICG wurde durch den Ohraufnehmer des Oxymeters gemessen, und simultan sowie proportional dazu zeichnete der gekoppelte Schreiber die Verlaufskurve. Der HMV-Computer berechnete gleichzeitig die Primärfläche unter Berücksichtigung des Refluxwellenfehlers. Die Primärfläche entspricht nur dem ersten Teil der Kurve, der während den ersten 0,75 - 1,5 Minuten nach Injektion aufgezeichnet wird. In den nächsten 6 - 8 Minuten wird der steil abfallende Ast der Verlaufskurve registriert, der überwiegend durch die Geschwindigkeitskonstante $k_1$ bestimmt wird.

2.4.2.4. Die Eichprobe

Um einen annähernd gleichbleibenden Konzentrationsverlauf zu haben, wurde die Integration der Einsekundenfläche erst dann vorgenommen, wenn die Kurve in ihrem letzten, vorwiegend durch $k_2$ definierten Teil erheblich abgeflacht war. Der Zeitpunkt, an dem dann 5 ml Blut entnommen wurden, ist an der Verlaufskurve vermerkt worden.

Da bereits vor der Injektion von Cardio Green 5 ml Blut abgenommen worden war, konnte nun im Spektralphotometer die Extinktionsdifferenz gegen einen Leerwert bestimmt werden. Anhand der Eichgeraden wurde delta E in die Konzentration umgesetzt. Da beide Proben jedoch zentrifugiert waren, weil nur die Plasmakonzentrationen vergleichbar sind, mußte noch der Hämatokrit bestimmt werden. Die Konzentration im Vollblut zur Zeit der Eichflächenbestimmung ergab sich dann aus der Multiplikation mit dem Hämatokrit.

2.4.3. Blutige Messung

2.4.3.1. Die Eichprobe

Vor der Injektion wurde "Nullblut" aus dem arteriellen Kreislaufschenkel durch die Meßküvette gesaugt und damit die Nullinie beim Oxymeter und beim Schreiber eingestellt.

Dabei wurde der Verstärker so abgeglichen, daß bei der nachfolgenden Messung mit einem optimalen Ausschlag zu rechnen war.

Aus dem gleichen Katheter wurden 10 ml Blut abgenommen, denen mit einer Hamiltonspritze 0,1 mg ICG zugeführt wurden, so daß sich eine definierte Konzentration von 10 mg/l einstellte. Während das Eichblut durch die Durchströmungseinheit gepumpt wurde, berechnete der HMV-Computer die Eichfläche, bezogen auf 1 Sekunde.

Ein geringer Teil des Eichblutes wurde nach Beendigung des Versuches nochmals durch die Küvette gesaugt, um zwischenzeitlich aufgetretene Abweichungen oder eine Drift in der Meßapparatur kontrollieren zu können.

2.4.3.2. Die Verlaufskurve

Ähnlich wie bei der unblutigen Messung wurde in einen venösen Katheter 80 mg ICG als Bolusinjektion gegeben und sofort mit NaCl nachgespült, um ein möglichst schnelles und vollständiges Erscheinen des Farbstoffes im Blut zu gewährleisten.

Sofort nach der Injektion wird durch einen Abocath 189 Katheter konstant Blut aus der Arteria radialis durch die Küvette gesaugt, um die Primärfläche, also die Fläche unter

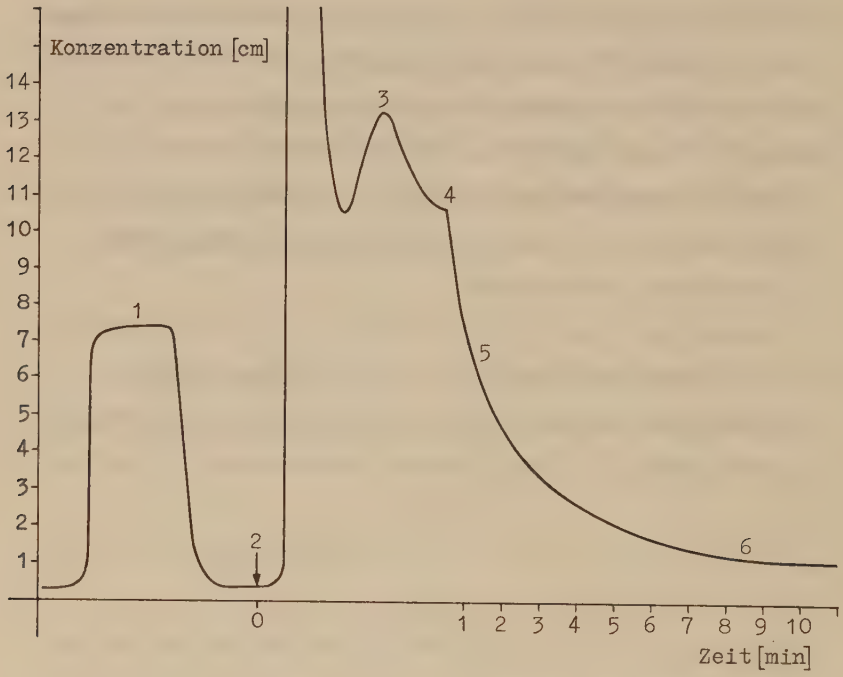
der Verlaufskurve für den ersten Umlauf zu berechnen. Mit der Rezirkulationswelle stoppt der HMV-Computer und es kann auf semi-kontinuierliche Messung umgestellt werden.

Wenn nur in Abständen von ca. 1 Minute etwas Blut abgesaugt wird, so beeinträchtigt dies nicht die Exaktheit der Kurve und verringert doch den Blutverlust des Patienten. Um einer, durch die zeitweilige Stase bedingter Thrombenbildung vorzubeugen, wurde die Durchströmungseinheit in den ansaugfreien Intervallen mit einer physiologischen Kochsalzlösung durchgespült.

Die Abbildung 3 auf Seite 30 ist eine nachgezeichnete Verlaufskurve, der als Original die Kurve des 7. Versuchs zugrundeliegt.

Abbildung 3

Die Verlaufskurve




1 = Eichprobe

2 = Injektion

3 = Rezirkulationswelle

4 = Umstellung des Papiervorschubs

5 = $k_1$ bedingter Kurvenanteil

6 = $k_2$ bedingter Kurvenanteil

## 2.4.4. Bestimmung der Leberdurchblutung

### 2.4.4.1. Übertragung der Kurve

Durch die Eichproben war eine bestimmte Stelle der Kurve sowohl durch den Kurvenabstand in cm von der Konzentrationsnullinie als auch durch die ermittelte bzw. vorgegebene Eichkonzentration festgelegt. Aufgrund dessen war es leicht möglich, die Maßeinheit der Verlaufskurve von cm auf mg/ml als Einheit der Konzentrationskurve umzurechnen. Die Werte dieser Konzentrationskurve wurden auf ein Millimeterpapier aufgetragen, dessen Y-Achse einen logarithmischen Maßstab aufweist. Der Ordinate wurde die Konzentration und der Abszisse die Zeit zugeordnet.

Ein Beispiel einer Konzentrationskurve gibt die Abbildung 4.

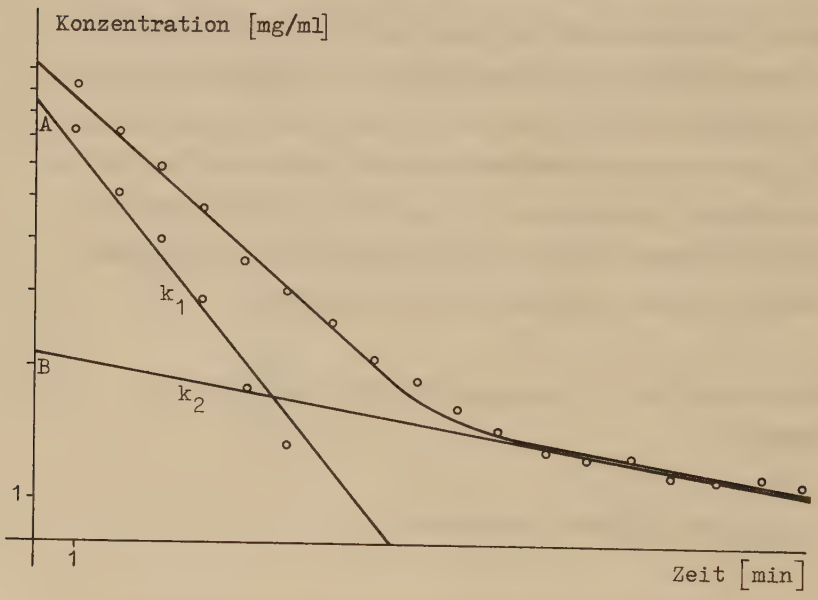
### 2.4.4.2. Die primären Parameter

Aus der graphischen Darstellung der Konzentrationskurve können die 4 primären Parameter A, B, $k_1$ und $k_2$ gewonnen werden. Die Konzentrationskurve stellt eine Überlagerung von 2 Exponentialkurven dar, die bei isolierter Darstellung auf dem halblogarithmierten Papier als 2 separate Geraden

Abbildung 4

Die Konzentrationskurve

Die Erläuterungen finden sich im Abschnitt 2.4.4.2.



figurieren. Das Extrahieren der beiden Anteile geschieht folgendermaßen (17):

Zunächst wird an den flachen Teil der Kurve die Tangente $K_2$ angelegt, deren Steigung als $k_2$ und deren Schnittpunkt mit der Ordinate als Punkt B bezeichnet wird. Die Werte dieser Geraden $K_2$ werden von dem ersten steileren Kurvenabschnitt subtrahiert, so daß sich der Anteil von $K_1$ ebenfalls isoliert als Gerade darstellt. In Analogie zu $K_2$ ist die Gerade $K_1$ durch die Steigung $k_1$ und den Ordinatenschnittpunkt A gekennzeichnet.

2.4.4.3. Die sekundären Parameter

Mit Hilfe der primären Parameter können die 4 sekundären a, b, h und V berechnet werden, aus denen über weitere Zwischenformeln letztendlich der Hepatic Flow F bestimmt wird (18, 79).

Die sekundären Parameter setzen sich im einzelnen wie folgt zusammen:

$$a = (Ak_1 + Bk_2) / (A + B) \qquad (1)$$

$$b = (k_1 + k_2) - (a + h) \qquad (2)$$

$$h = (k_1 \cdot k_2) / a \qquad (3)$$

$$V = \text{Dosis} / (A + B) \qquad (4)$$

$$\Delta k = \frac{2\,aV}{1 + ([1-0{,}1(b/h)/\ln 0{,}1(b/h)])} \qquad (5)$$

Werden die sekundären Parameter in Gleichung (5) eingesetzt, so erhält man daraus $\Delta k$. Dabei steht $\Delta$ für die Leberfläche, auf der der Farbstofftransfer vom Blutkompartiment in das Leberkompartiment stattfindet, und k ist die Permeabilitätskonstante der dialysierenden Membran. $\Delta k$ geht aber auch in eine die Clearance bestimmende Formel ein, die von Clarkson (17) in Anlehnung an Shaldon (83) benützt wurde.

$$C = F\,(1 - e^{-\Delta k/F}) \qquad (6)$$

Die Clearance kann auch unabhängig von der Durchblutungsgröße F beschrieben werden. Gleichung (6) gibt die von Richards (79) gefundene, auf das Volumen bezogene Beziehung wieder.

$$C = a \cdot V \qquad (7)$$

Dabei entspricht aV der Clearance nach einer einmaligen Farbstoffinjektion, wie sie hier vorgenommen wurde, und nicht einer Clearance, wie sie bei einer steady state clearance von anderen Autoren gefunden wurde (13, 50). Mit den Größen a und V aus der Gleichung (7) sind die oben bereits beschriebenen sekundären Parameter gemeint. Der Flow F wird nun dadurch gewonnen, daß die beiden Terme für die Clearance aus den Gleichungen (6) und (7) einander gleichgesetzt werden.

$$a \cdot V = F\,(1 - e^{-\Delta k/F}) \qquad (8)$$

2.4.4.4. Das trial and error-Verfahren

In dem nun folgenden trial and error-Verfahren wird die Größe von F auf die Art festgelegt, daß sich die Gleichung (8) erfüllt. Als Orientierungswert wird im ersten Versuch der Betrag von $\Delta k$ anstatt F eingesetzt. Entspricht dann die rechte Seite nicht dem Produkt aV, so muß der für F eingesetzte Wert entsprechend vergrößert oder verkleinert werden, bis die Gleichung erfüllt ist.

Um den Vorgang abzukürzen, wurde dem HP Rechner ein Programm eingegeben, das ein Iterationsverfahren mit Intervallhalbierung vorsieht.

2.4.5. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens

2.4.5.1. Die allgemeine Formel

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist nach Hamilton (5, 48) direkt von dem Quotienten aus injizierter Farbmenge i zur Farbkonzentrationsfläche A abhängig, die aus der Integration der Konzentration nach der Zeit entsteht.

$$HZV = \frac{i}{A} \qquad (1)$$

Die Fläche A ist also zum einen durch die Zeit und zum anderen durch die Konzentration festgelegt. Ist eine direkte Konzentrationsmessung nicht möglich, so muß indirekt über

eine Eichfläche, von der sowohl die Zeit als auch die Farbstoffmenge bekannt ist, auf die Konzentration der Primärfläche geschlossen werden. Das bedeutet nichts anderes, als daß die Formel (1) zweimal zueinander in Beziehung gesetzt wird und zwar einmal mit den Eichwerten und zum anderen mit den Patientenwerten. Wird den Eichwerten der Index 1 und den Patientenwerten der Index 2 zugeteilt, so ergibt sich die allgemeine Formel des HZV wie folgt:

$$HZV = \frac{A_2 \cdot i_1 \cdot ZV}{A_1 \cdot i_2} \qquad (2)$$

2.4.5.2. Die Anwendung der Formel

Eine Vereinfachung der Formel (2) ergabsich, da die Eichfarbmenge auf 1 Liter Eichblut umgerechnet wurde. Dadurch wird das Zeitvolumen ZV oder präziser das Sekundenvolumen zu einer 1.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde mit Hilfe des HMV Computers die Primärfläche $A_1$ und die Eichfläche $A_2$ ermittelt. Die Eichfläche bezieht sich immer auf 1 Sekunde. Soll das Herzminutenvolumen HMV bestimmt werden, so muß das HZV mit 60 multipliziert werden. Die angewandte Formel lautet nun:

$$HMV = \frac{A_2 \cdot i_1}{A_1 \cdot i_2} \cdot 60 \qquad (3)$$

$i_1$ entspricht der Farbstoffmenge für die Eichprobe und $i_2$ steht für die injizierte Dosis. Da bei der blutigen Messung eine Farbstoffmenge $i_1$ = 10 mg und eine Farbstoffmenge $i_2$ = 80 mg angewendet wurden, läßt sich als Beispiel der Versuch Nr. 6 durchrechnen:

$$HMV = \frac{754 \cdot 80}{68\,000 \cdot 10} \cdot 60 = 5{,}322 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$$

2.4.6. Abgeleitete Größen

2.4.6.1. Herz

Vom Herzminutenvolumen oder Cardiac Output wurden drei Größen abgeleitet, wie sie allgemein in der Literatur verwendet werden. Die Bezeichnung Index deutet dabei immer auf eine zur Körperoberfläche bezogene Größe hin.

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Gewicht}^{0{,}425} \cdot \text{Größe}^{0{,}725} \cdot 71{,}84$$

$$\text{Cardiac Index} = \frac{\text{Cardiac Output}}{\text{Körperoberfläche}}$$

$$\text{Schlagvolumen} = \frac{\text{Cardiac Output}}{\text{Pulsfrequenz}}$$

$$\text{Schlagindex} = \frac{\text{Cardiac Output}}{\text{Pulsfrequenz} \cdot \text{Körperoberfläche}}$$

2.4.6.2. Kreislauf

Um den Zustand der Kreislaufsituation zu charakterisieren, wurde der periphere Widerstand R berechnet. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis des mittleren arteriellen Druckes $\bar{P}$ arter. (92).

$$\bar{P}\ \text{arter.} = \frac{P\ \text{systol.} + 2 \cdot P\ \text{diastol.}}{3}$$

$$\text{periph. Widerstand } R = \frac{\bar{P}\ \text{arter.} - \text{zentr.ven.Druck}}{HMV} \cdot 80$$

2.4.6.3. Leber

Gemäß den Regeln und Begriffen der allgemeinen Pharmakokinetik (35) wurden aus den Konzentrationskurven noch vier weitere Parameter bestimmt, zusätzlich zum Hepatic Flow (90). Bedingung für diese Berechnungen ist ein einfach exponentieller Verlauf. In der Literatur wird deshalb nur der erste Abschnitt mit der Geraden $K_1$ berücksichtigt (78, 102). Dies ist auch deswegen sinnvoll, weil sich aus den Modellvorstellungen der 3 Kompartimente nur bei $K_1$ eine direkte Beziehung zwischen dem Leber- und dem Blutkompartiment ergibt. Die Grundlage für die Berechnungen bilden die Konzentrationswerte Y, die aus der graphischen Darstellung der Konzentrationskurve entnommen wurden (19).

$$\text{Eliminationskonstante } K = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$$

$$\text{Halbwertszeit } t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$$

$$\text{Verteilungsvolumen } VV = \frac{\text{Dosis}}{y_1}$$

$$\text{Clearance } Cl = VV \cdot K$$

2.4.7. Statistische Methoden

Nach den in der Literatur üblichen Formeln wurden das arithmetische Mittel, Varianz und Standardabweichung berechnet (38, 45). Da sämtliche Meßreihen einer diskreten Verteilung entsprachen, wurde die gewöhnliche n - 1 Gewichtung vorgenommen.

Sofern eine bivariable Verteilung vorlag, wurde die Regressionsanalyse angewandt (38). Um zu überprüfen, inwieweit überhaupt eine Linearität der Beziehung vorliegt, wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet (45).

Ist r = 0, so bedeutet das aber nicht, daß nicht eine andere Form der Abhängigkeit als die Linearität vorliegt. Bei entsprechendem Verdacht wurde deshalb eine Prüfung auf eine lognormale Verteilung vorgenommen. Bei Meßreihen, die dem Widerstand gegenübergestellt wurden, ist der Korrelationskoeffizient auch für die Potenzfunktion $y = ax^b$ ausgerechnet worden.

Das Signifikanzniveau wurde nach den Vertrauensgrenzen des Korrelationskoeffizienten nach der Gosset'schen Formel bestimmt (43).

Da jede Meßreihe 10 Werte enthielt, entsprach das einem Freiheitsgrad F = n - 2 = 8. Bei der Irrtumswahrscheinlichkeit alpha = 0,01 findet sich in der t-Tabelle der Wert t = 3,4; bei einem alpha = 0,05 ist t = 2,3.

Im Abschnitt 3. Ergebnisse werden nur solche Resultate aufgeführt, die, sofern nicht ausdrücklich andere Angaben gemacht werden, innerhalb des Vertrauensintervalls $p = 0{,}01$ liegen, also mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet sind.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Ergebnisse einzelner Variablen

### 3.1.1. Herzdaten

Entsprechend den Voraussetzungen und den Versuchsbedingungen weisen die Herzdaten auf einen Zustand mit low cardiac output hin. Es findet sich eine hohe Pulsfrequenz, deren Mittelwert fast bei 100 liegt. Das Herzminutenvolumen und die davon abgeleiteten Größen sind eindeutig erniedrigt. Ist das HMV mit ca. 4 Litern pro Minute schon niedrig, so zeigt das Schlagvolumen mit durchschnittlich nur 40 ml ein deutliches Absinken. Die einzelnen Werte sind aus Tabelle 3 auf Seite 42 ersichtlich.

Tabelle 3

Übersicht der Herzdaten

| Nr. | Puls | HMV | Cardiac Index | Schlag-volumen | Schlag-Index |
|---|---|---|---|---|---|
| | $min^{-1}$ | l/min | l/min $m^2$ | l/ | $l/m^2$ |
| 1 | 85 | 2,45 | 1,24 | 0,029 | 0,015 |
| 2 | 95 | 2,18 | 1,09 | 0,023 | 0,011 |
| 3 | 85 | 4,10 | 2,05 | 0,048 | 0,024 |
| 4 | 85 | 2,96 | 1,53 | 0,035 | 0,018 |
| 5 | 100 | 4,92 | 2,81 | 0,049 | 0,028 |
| 6 | 95 | 5,32 | 3,05 | 0,056 | 0,032 |
| 7 | 130 | 7,09 | 3,52 | 0,055 | 0,027 |
| 8 | 105 | 5,78 | 2,93 | 0,055 | 0,028 |
| 9 | 95 | 1,51 | 0,77 | 0,016 | 0,008 |
| 10 | 105 | 3,93 | 2,16 | 0,037 | 0,021 |
| $\bar{x}$ | 98,0 | 4,024 | 2,115 | 0,040 | 0,021 |
| s | ±13,6 | ±1,774 | ±0,941 | ±0,014 | ±0,008 |
| $s^2$ | 184,4 | 3,147 | 0,885 | 0,208 | 0,001 |

3.1.2. Kreislaufdaten

Der postoperativ gemessene Blutdruck weist bei einigen Patienten auch unter Berücksichtigung des Alters hypertonische systolische Werte auf. Beim diastolischen Wert ist nicht nur der Mittelwert von 78 im Normbereich, sondern auch die einzelnen Spitzenwerte liegen noch im Grenzbereich.

Der zentralvenöse Druck (ZVD) bezieht sich auf die Einheit mm Hg und nicht wie teilweise noch üblich auf cm $H_2O$. Der Mittelwert liegt bei 11,6.

Der periphere Gesamtwiderstand weist eine große Streuung auf, wenngleich er insgesamt auch nur mäßig erhöht ist.

Die einzelnen Werte sind aus Tabelle 4 auf Seite 44 ersichtlich.

Tabelle 4

Übersicht der Kreislaufdaten

| Nr. | RR postop. | $\bar{P}$ arter. | ZVD | Periph. Widerstand |
|---|---|---|---|---|
| | Torr | mm Hg | mm Hg | dyn sec $cm^{-5}$ |
| 1 | 150/80 | 103,3 | 10 | 3047 |
| 2 | 175/80 | 111,6 | 15 | 3545 |
| 3 | 120/70 | 86,6 | 10 | 1495 |
| 4 | 130/65 | 86,6 | 7 | 2151 |
| 5 | 140/90 | 106,6 | 13 | 1522 |
| 6 | 120/70 | 86,6 | 10 | 1152 |
| 7 | 180/100 | 126,6 | 16 | 1248 |
| 8 | 150/90 | 110,0 | 10 | 1384 |
| 9 | 115/50 | 71,6 | 13 | 3105 |
| 10 | 160/80 | 106,6 | 12 | 1832 |
| $\bar{x}$ | 144/78 | 99,61 | 11,6 | 2048,1 |
| s | ±23/14 | ±16,27 | ±2,7 | ±874,3 |
| $s^2$ | 529/196 | 264,87 | 7,4 | 764413,0 |

### 3.1.3. Leberdaten

#### 3.1.3.1. Einzelergebnisse

Neben der absoluten Größe der Leberdurchblutung wurde der prozentuale Anteil am HMV festgestellt. Die Werte für den Hepatic Flow reichten von 0,29 l $min^{-1}$ bis 1,75 l $min^{-1}$. Das arithmetische Mittel des Flows mit 1,1 l $min^{-1}$ entsprach einem mittleren prozentualen Anteil am HMV von fast 30 %.

Bei den abgeleiteten Größen ergaben sich eng zusammenliegende Werte für die Eliminationskonstante sowie für die Halbwertszeit. Bereits nach durchschnittlich 3 Minuten war die Hälfte des Farbstoffes aus dem Blut eliminiert. Die größte Streuung wurde beim Verteilungsvolumen gefunden, das in seiner Größenordnung dem Blutvolumen entsprach.

Es sei auf Tabelle 5 verwiesen, in der die einzelnen Werte zu finden sind.

Tabelle 5

Übersicht der Leberdaten

| Nr. | Hepat. Flow | Elimin. konst. | Halbw. zeit | Vert. Volumen | Clear-ance | Flow in % c.o. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $l\ min^{-1}$ | $min^{-1}$ | min | l | $l\ min^{-1}$ | % |
| 1 | 0,57 | 0,213 | 3,25 | 3,77 | 0,803 | 23,3 |
| 2 | 0,84 | 0,282 | 2,46 | 3,70 | 1,043 | 38,5 |
| 3 | 1,52 | 0,336 | 2,06 | 5,52 | 1,855 | 37,1 |
| 4 | 1,09 | 0,394 | 1,76 | 2,41 | 0,950 | 36,8 |
| 5 | 1,36 | 0,248 | 2,79 | 5,20 | 1,290 | 27,6 |
| 6 | 1,24 | 0,216 | 3,21 | 5,56 | 1,201 | 23,3 |
| 7 | 1,75 | 0,258 | 2,69 | 7,25 | 1,871 | 24,7 |
| 8 | 1,30 | 0,179 | 3,87 | 7,31 | 1,308 | 22,5 |
| 9 | 0,29 | 0,216 | 3,21 | 2,06 | 0,445 | 19,2 |
| 10 | 1,51 | 0,172 | 4,01 | 12,94 | 2,239 | 38,4 |
| $\bar{x}$ | 1,147 | 0,252 | 2,931 | 5,572 | 1,301 | 29,1 |
| s | $\pm$0,456 | 0,070 | 0,725 | 3,151 | 0,547 | 7,7 |
| $s^2$ | 0,209 | 0,005 | 0,526 | 9,928 | 0,299 | 58,7 |

3.1.3.2. Beziehungen zwischen Leberdaten

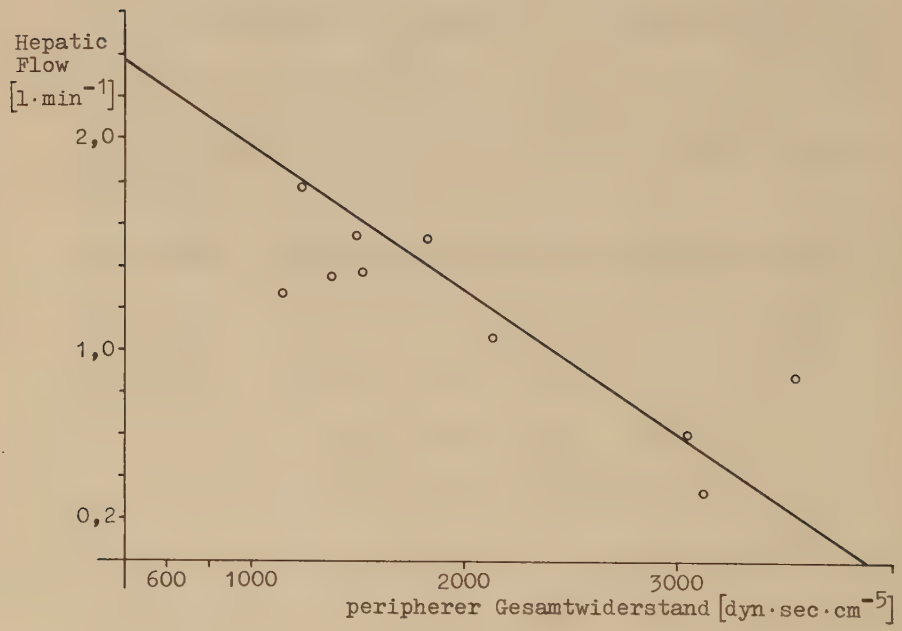
Die Abhängigkeit der Clearance von der Leberdurchblutung ist statistisch signifikant. Der Korrelationskoeffizient $r = + 0{,}890$ liegt in einem Vertrauensbereich $p\ 0{,}01$.

Eine starke Korrelation in dieser Arbeit weist die Beziehung des Leber Flows zum Gesamtwiderstand auf, wenn die Beziehung linear beschrieben wird. Allerdings ist die Potenzkorrelation mit $r = 0{,}778$ immer noch stark ausgeprägt.

Die Details sind aus Tabelle 6 und Abbildung 5 ersichtlich.

Abbildung 5

Hepatic Flow - Gesamtwiderstand



## 3.2. Bivariate Ergebnisse

### 3.2.1. Physiologie der Beziehungen

Mit Hilfe der Regressionsanalyse kann eine Beziehung zwischen dem Herzminutenvolumen und der Leberdurchblutung aufgezeigt werden, die mit r = +0,839 signifikant ist. Als Potenzfunktion berechnet, ist die Korrelation mit r = +0,878 jedoch geringfügig größer. Es gelingt aber auch, auf dem gleichen Signifikanzniveau den peripheren Widerstand als dritte Größe dazwischenzuschalten.

Demnach korreliert das HMV mit dem peripheren Widerstand mit einem linearen Koeffizienten von r = -0,887 und als Potenzfunktion mit r = -0,934. Noch stärker ist die lineare Korrelation zum Schlagindex mit r = -0,946.

Auf der anderen Seite kann eine deutliche Abnahme der Leberdurchblutung beobachtet werden, wenn es zu einem Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes kommt. Der dazugehörige Koeffizient liegt allerdings mit r = -0,838 um einiges unter dem Koeffizienten mit r = -0,936, der durch die Gegenüberstellung von Leberdurchblutung und Leberwiderstand gewonnen wurde.

Tabelle 6 enthält die Werte der Analyse. In den Abbildungen 6, 7 und 8 werden die Beziehungen graphisch dargestellt.

Tabelle 6

Die Leberdurchblutung im Kontext

| | HMV -Hep.Flow | Ges.Wid. -Schlagind. | HMV -Ges.Wid. | Hep.Flow -Clear. | Hep.Flow -Ges.R |
|---|---|---|---|---|---|
| m | 3,257 | - 0,00867 | - 0,00179 | 4,613 | - 1604,7 |
| b | 0,288 | 38,9606 | 7,707 | 0,078 | 3888,7 |
| r | 0,839 | - 0,946 | - 0,887 | + 0,890 | - 0,838 |
| t | 4,361 | 8,254 | 5,433 | 5,521 | 4,344 |
| t | 5,188 | 7,394 | 7,394 | | 3,503 |
| r | 0,878 | - 0,934 | - 0,934 | | - 0,778 |
| b | 0,992 | - 1,038 | - 1,117 | | - 1,051 |
| a | 0,285 | 49,152 | 16640,2 | | 2861,4 |

Die obere Hälfte der Tabelle enthält die Korrelationsergebnisse auf der Grundlage einer linearen Beziehung mit der allgemeinen Geradengleichung $Y = m\,x + b$.

Die untere Hälfte der Tabelle basiert auf der Annahme einer Potenzfunktion mit der allgemeinen Formel $Y = ax^b$.

Abbildung 6

HMV -Hepatic Flow

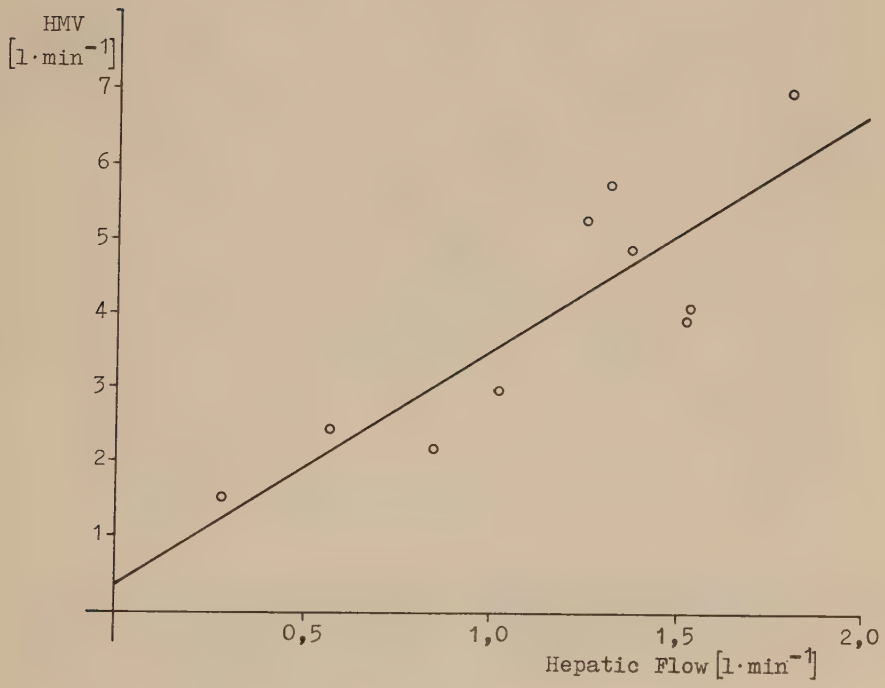


Abbildung 7

Schlagindex - Gesamtwiderstand

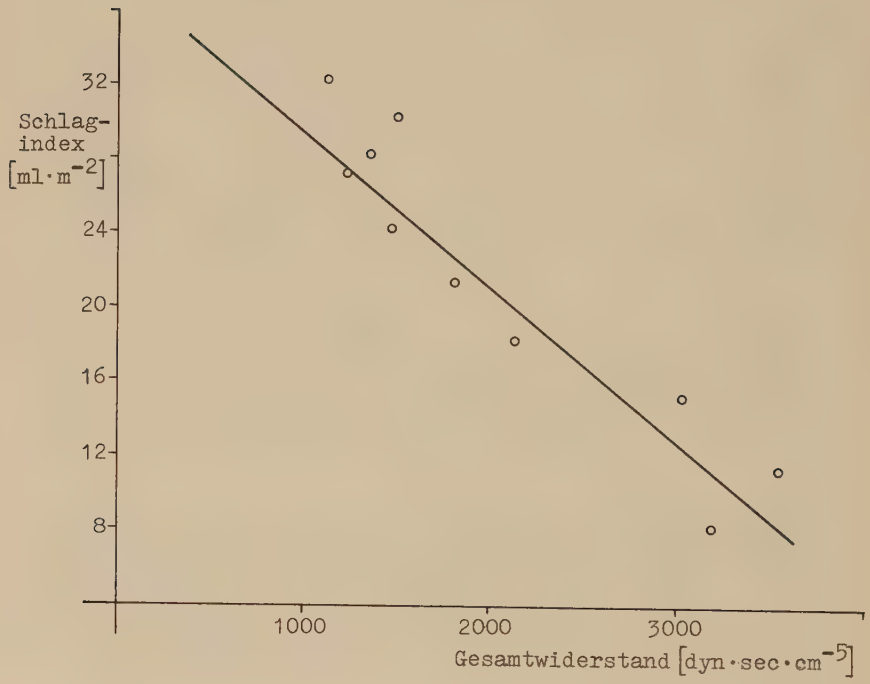
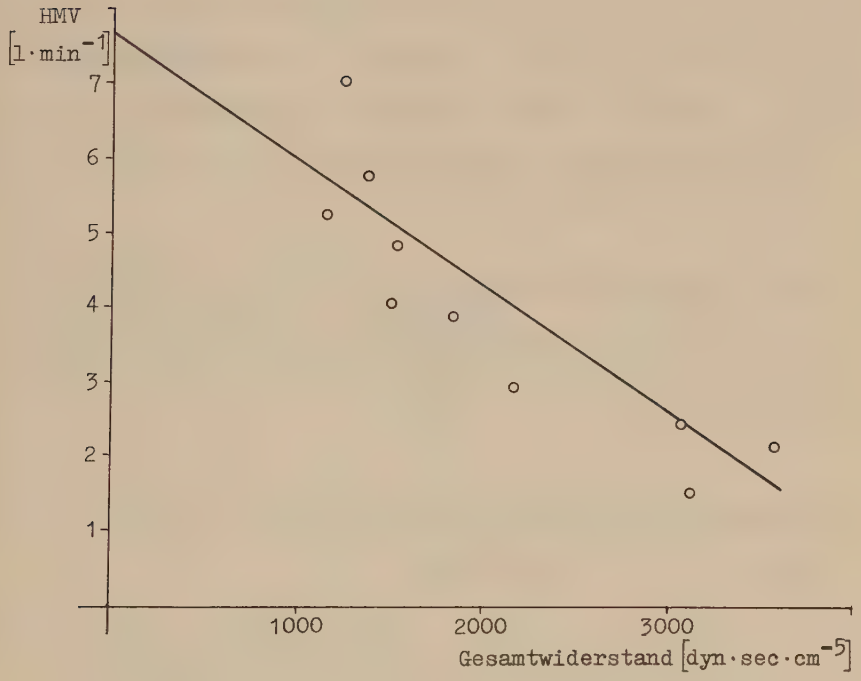


Abbildung 8

HMV - Gesamtwiderstand



### 3.2.2. Der Operationseinfluß

Da die Patienten sich noch in der Aufwachphase befanden, wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die Operationsdauer als Ursache für den schlechten postoperativen Zustand verantwortlich zu machen ist.

Von seiten der Narkosedauer ist kein Einfluß festzustellen, da die Korrelationen außerhalb des Vertrauensbereiches liegen. Lediglich in Bezug auf den Gesamtwiderstand befindet sich der Koeffizient r = 0,684 gerade noch in einem Bereich, der mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet ist.

Eine Beziehung zur Verweildauer an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) läßt sich aber eindeutig nachweisen. Am deutlichsten kommt das beim peripheren Gesamtwiderstand heraus mit einem r = 0,839.

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen finden sich in Tabelle 7 sowie den Abbildungen 9 und 10.

Tabelle 7

Der Operationseinfluß

1.) Die Narkosedauer

| | HMV -Narkosedauer | Ges.Widerstand -Narkosedauer | Hep.Flow -Narkosedauer |
|---|---|---|---|
| m | - 1,413 | 0,0005 | - 0,517 |
| b | 8,912 | 2,521 | 4,051 |
| r | - 0,467 | +0,684 | - 0,403 |
| t | 1,494 | 2,652 | 1,245 |

2.) Die HLM Verweildauer

| | HMV - HLM-Dauer | Ges.Widerstand - HLM-Dauer | Hep.Flow - HLM-Dauer |
|---|---|---|---|
| m | - 2,534 | 0,0005 | - 0,842 |
| b | 6,727 | 0,073 | 2,032 |
| r | - 0,684 | + 0,885 | - 0,802 |
| t | 2,652 | 5,376 | 3,798 |

m = Steigung der Geraden
b = Schnittpunkt der Regressionsgeraden bei x = 0
r = Korrelationskoeffizient
t = Prüfvariable für die Vertrauensgrenzen

Abbildung 9

Verweildauer an der HLM - Gesamtwiderstand

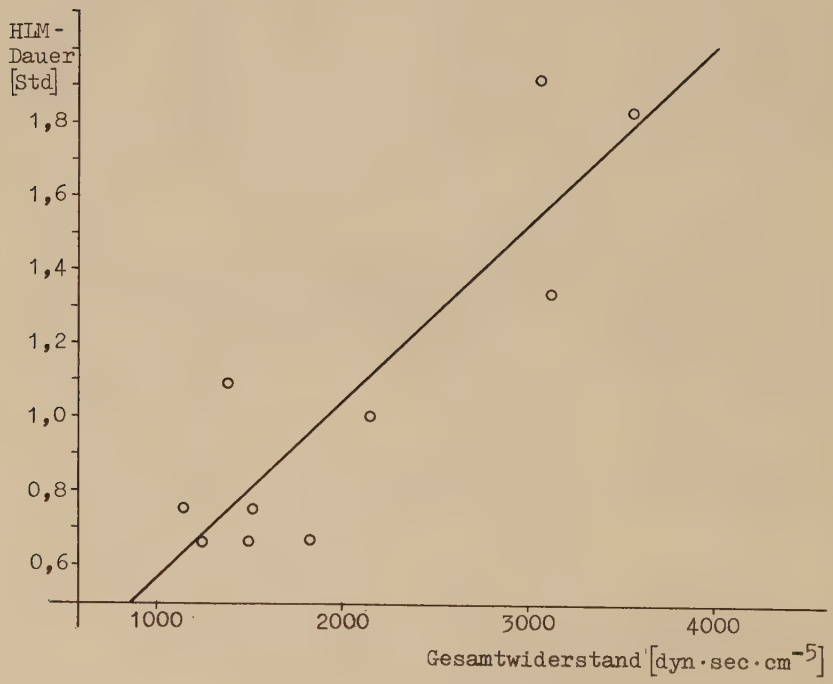
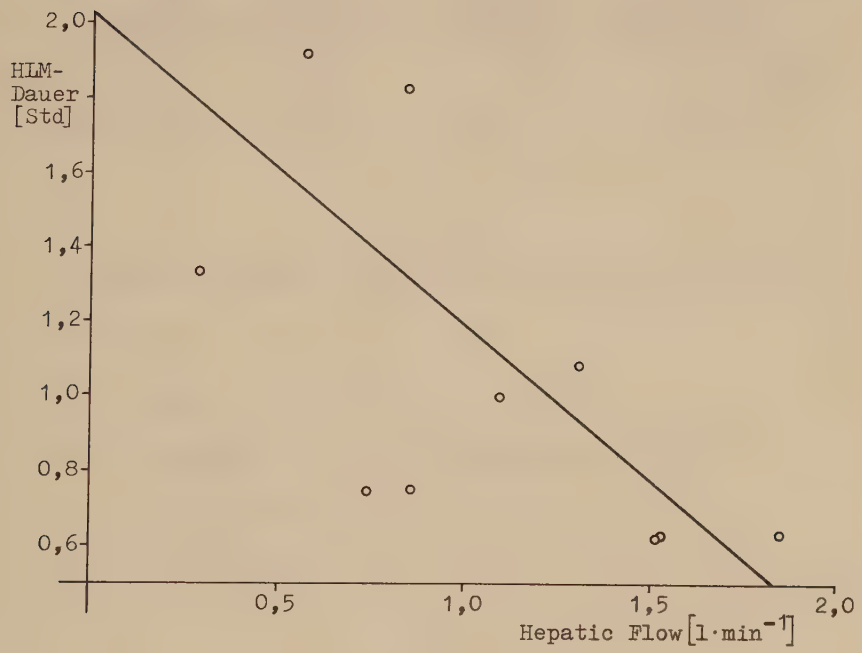


Abbildung 10

HLM Dauer - Hepatic Flow



### 3.2.3. Einfluß der Dosierung

Bei der Prüfung auf eine Abhängigkeit verschiedener Leberdaten zur Dosis ließ sich keine Beziehung erkennen.

Auch die Gegenüberstellung von HMV und Dosis liegt mit dem Koeffizienten r = 0,535 deutlich außerhalb der 5 % Vertrauensgrenze. Die übrigen Korrelationen, die um einiges niedriger liegen, können aus der Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8

Abhängigkeit von der Dosierung

| | Dosis - HMV | Dosis - Vert.Vol. | Dosis - Hep.Flow | Dosis - Clearance |
|---|---|---|---|---|
| m | 9,338 | 4,626 | 18,158 | 12,279 |
| b | 18,425 | 30,227 | 35,172 | 40,031 |
| r | + 0,535 | + 0,470 | + 0,268 | + 0,217 |
| t | 1,791 | 1,506 | 0,787 | 0,629 |

Die Symbole haben die gleiche Bedeutung wie bei den anderen Tabellen.

m = Steigung der Geraden

b = Schnittpunkt der Regressionsgeraden bei x = 0

r = Korrelationskoeffizient

t = Prüfvariable für die Vertrauensgrenzen

### 3.2.4. Das Verteilungsvolumen

Um zu prüfen, wie das durch Hämodilution, Infusion und Blutverlust veränderte Verteilungsvolumen auf die anderen Kreislaufgrößen einwirkt, wurden entsprechende Analysen durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf 9 Meßpaare, da in das Verteilungsvolumen des Patienten Nr. 10 Größen miteingeflossen sein müssen, die zu einer offensichtlich fehlerhaften Bestimmung geführt haben. Die inhaltliche Aussage bleibt aber die gleiche, da sich die Ergebnisse der Korrelation nur gering änderten.

Die negative Korrelation zum peripheren Widerstand wird auch hier wieder deutlich, auch wenn das Resultat mit $r = -0{,}762$ knapp unter der 1 % Vertrauensgrenze liegt. Über dieser Grenze liegt die Korrelation zum HMV mit $r = 0{,}921$ und zum Hepatic Flow mit $r = 0{,}802$ . Allerdings nimmt die Durchblutung mit steigendem Volumen nicht in dem gleichen Maße zu wie das HMV.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 zusammengefaßt. Zur Veranschaulichung dienen die Abbildungen 11 und 12.

Tabelle 9

Einwirkung des Verteilungsvolumens

| | HMV<br>- Vert. Volumen | Gesamtwiderstand<br>- Vert. Volumen | Hep. Flow<br>- Vert. Volumen |
|---|---|---|---|
| m | 0,933 | - 0,00157 | 3,286 |
| b | 0,990 | 8,0079 | 1,117 |
| r | + 0,921 | - 0,762 | + 0,802 |
| t | 6,260 | 3,110 | 3,555 |

m = Steigung der Regressionsgeraden

b = Schnittpunkt der Geraden mit der Y-Achse

r = Korrelationskoeffizient

t = Parameter für die Vertrauensgrenze nach Gosset

Abbildung 11

HMV - Verteilungsvolumen

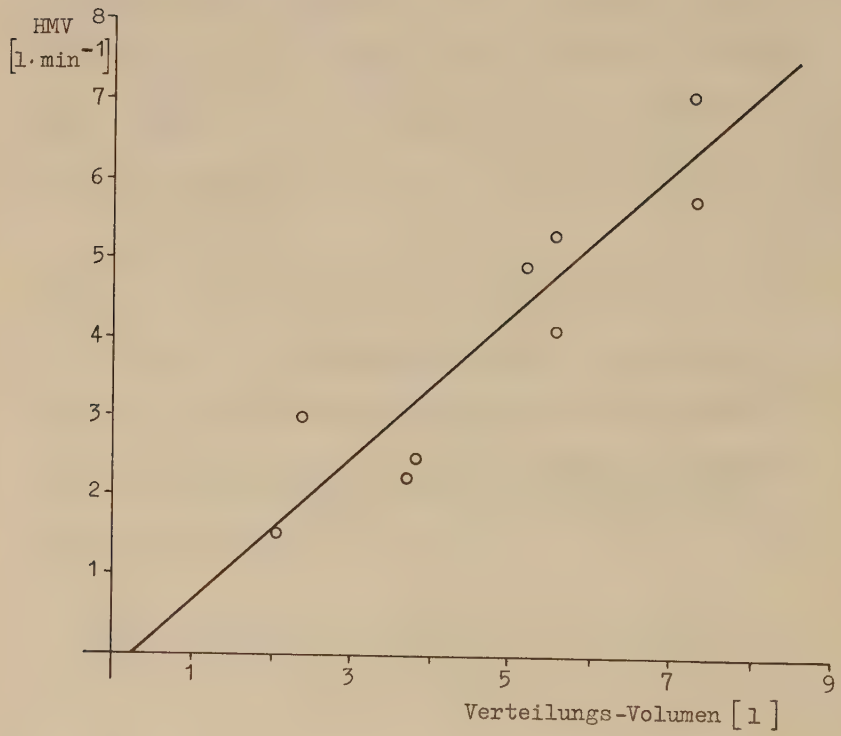
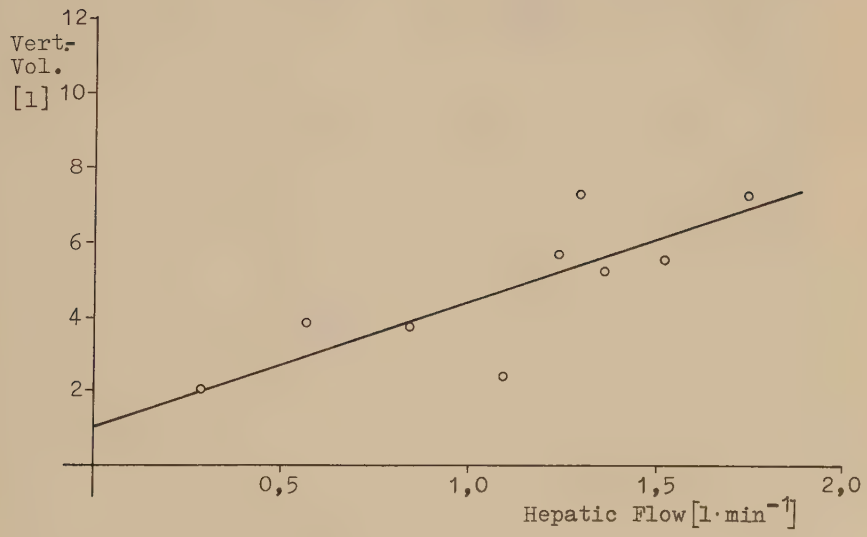


Abbildung 12

Verteilungsvolumen - Hepatic Flow



### 3.2.5. Der zentralvenöse Druck

Aus Gründen, die im Abschnitt 4.2.2.2. dargelegt werden, wird geprüft, ob eine Abhängigkeit zwischen dem ZVD und der Leberdurchblutung oder bestimmten Eliminationsparametern besteht.

Aus der Tabelle 10 geht hervor, daß weder zu den Größen der Extraktionsphase, also der Geraden $K_1$, noch zu denen der Sekretionsphase, also zur Geraden $K_2$, eine Beziehung festgestellt werden kann.

Tabelle 10

Der zentralvenöse Druck

| | ZVD -Hep.Flow | ZVD -Elim.Konst. $K_1$ | ZVD -Halbw.Zeit $K_1$ | ZVD -Clearance $K_1$ |
|---|---|---|---|---|
| m | 0,558 | -11,630 | 0,483 | 0,916 |
| b | 10,960 | 14,525 | 10,186 | 10,409 |
| r | + 0,094 | - 0,299 | + 0,129 | + 0,184 |
| t | 0,270 | 0,978 | 0,374 | 0,548 |
| | | ZVD -Elim.Konst. $K_2$ | ZVD -Halbw.Zeit $K_2$ | ZVD -Clearance $K_2$ |
| m | | -28,873 | 0,026 | - 0,523 |
| b | | 12,458 | 10,853 | 12,009 |
| r | | - 0,145 | 0,132 | - 0,110 |
| t | | 0,424 | 0,382 | 0,316 |

m = Steigung der Regressionsgeraden
b = Schnittpunkt der Geraden bei x = 0
r = Korrelationskoeffizient
t = Parameter für die Vertrauensgrenze nach Gosset

# 4. Diskussion

## 4.1. Diskussion der Methodik

### 4.1.1. Heuristische Problematik

Die erste Hälfte des Abschnitts Kritik der Methodik dient der Diskussion der Validität. Es werden Verzerrungen der Meßwerte besprochen, wie sie durch systematische Fehler oder echte Merkmalsvariation entstehen können.

#### 4.1.1.1. Vergleichbarkeit der Methode

Die Eigenschaften des ICG dürften bei der gewählten Methode wohl den wichtigsten Einfluß auf die Validität der Messungen haben. Alle wesentlichen Voraussetzungen, wie selektive Ausscheidung über die Leber (13, 50), keine Nierenausscheidung (16, 77), das Fehlen eines enterohepatischen Kreislaufs (13), um nur einige zu nennen, sind bereits im Abschnitt Chemikalien 2.3. beschrieben worden.

Auf die Nachteile verschiedener Methoden gegenüber der Verdünnungsmethode mit ICG wurde bereits im Abschnitt 2.4.1. eingegangen. Deshalb sollen an dieser Stelle nur noch die Ergebnisse der diversen Methoden verglichen werden.

Aus den Literaturangaben geht hervor, daß ICG-Kurven durchaus vergleichbare exakte Messungen liefern. So finden Cherrik (16) mit r = + 0,92 und Caesar mit r = + 0,80 (13) eine hohe Korrelation zwischen den Eliminationskonstanten von BSP und ICG. Manche Autoren kommen mit der ICG-Messung nicht nur näher an den fiktiven Wert von 1,5 l $min^{-1}$, der als Normwert für die Leberdurchblutung inzwischen allgemeine Gültigkeit besitzt (24, 80, 84), sondern auch die Streuung der Meßwerte ist bei der ICG-Methode unter Umständen geringer als bei den anderen Verfahren. Im einzelnen ist dies aus Tabelle 11 ersichtlich.

In eigenen Untersuchungen wurde das HMV bei zufällig ausgesuchten Patienten kontrolliert. Und zwar wurde bei fast der Hälfte der Patienten simultan zum ICG-Abfall das HZV durch Thermodilution gemessen (92). Diese Überprüfungen ergaben eine ähnlich starke Übereinstimmung zur Thermodilution, wie sie von Imamura mit r = 0,82 gefunden wurde.

4.1.1.2. Die Kontrollgruppe

Ein Aussagewert von Untersuchungen entsteht erst dann, wenn die Ergebnisse einer Bezugsgröße gegenübergestellt werden. Die Bezugsgröße wird in der Regel aus einer Kontrollgruppe gewonnen. In der vorliegenden Untersuchung werden

Tabelle 11

Die Leberdurchblutung im Methodenvergleich

| Nr. | Lit. Nr. | Autor | Jahr | Methode | Hep.Flow | $\bar{x}$ | Objekt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 16 | Caesar | 1961 | ICG | 1190-1970 | 1460 | Mensch |
| 2 | 90 | Shaldon | 1961 | koll $I^+$ | 980-2190 | 1663 | Mensch |
| 3 | 45 | Hoffmeister | 1962 | ICG | 1000-1920 | 1475 | Mensch |
| 4 | 62 | Leevy | 1967 | koll $Au^+$ | 532-1045 | 720 | Mensch |
| 5 | 29 | Freemann | 1970 | - | 1500-2000 | 1750 | Mensch |
| 6 | 67 | Loisance | 1972 | BSP | - | 1510 | Mensch |
| 7 | 81 | Preisig | 1975 | BSP | 1230-1830 | 1530 | Mensch |
| 8 | eigene Versuche | | 1979 | ICG | 691-1603 | 1147 | postop. |
| 9 | 90 | Shaldon | 1961 | koll $I^+$ | 758-1520 | 1139 | Zirrhose |
| 10 | 45 | Hoffmeister | 1961 | ICG | 490-1190 | 1210 | Zirrhose |
| 11 | 51 | Katz | 1969 | BSP | 1521-3685 | 2296 | Schaf |
| 12 | 51 | Katz | 1969 | PAH | 1548-3165 | 2401 | Schaf |
| 13 | 48 | Imamura | 1975 | ICG | 830-1500 | 1125 | Schwein |
| 14 | 48 | Imamura | 1975 | Thermod. | 820-1550 | 1125 | Schwein |

+ bedeutet radioaktiv

Die Angaben für die Leberdurchblutung und den Mittelwert $\bar{x}$ beziehen sich auf die Einheit $ml \cdot min^{-1}$.

die in der Literatur üblichen Normalwerte als Vergleichsgrößen herangezogen.

Dieses Vorgehen setzt ein weitgehendst gesundes Patientenkollektiv voraus, dessen normale Ausgangswerte erst durch die Operation eine Alteration erfahren. Die untersuchten Patienten haben präoperativ aber zumindest eine kardiologische Störung, die sich meist in einem verminderten Herzzeitvolumen bemerkbar macht.

Über eine Kontraktilitätsstörung und darauf folgendem Rückstau vor dem rechten Herzen als Ursache einer Leberstauung herrscht eine einheitliche Meinung vor (54, 55, 78). Deshalb wird als Folgestörung eine Leberstauung mit läppchenzentraler Hyperämie (1) beschrieben und im schlimmsten Fall sogar zentrolobuläre Leberzellnekrosen (2, 55).

Doch über die Folgen für die Leberdurchblutung liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während bei einer zirrhotischen Leberschädigung sicher mit einem verminderten Leber-Flow zu rechnen ist (13, 41, 71, 83), findet sich bei einer kardiogenen Stauungsleber eher eine normale Durchblutung (60, 61, 72). Die relativ geringgradige Leberschädigung würde auch das in vielen Fällen vor der Herzoperation normale Enzymmuster der Leber erklären (39, 69, 72, 89). Da

bei dem Patientenkollektiv aufgrund von Anamnese und laborchemischen Daten nicht mit einer zirrhotischen Veränderung gerechnet werden muß, kann von einer annähernd normalen Durchblutungsstärke der Leber ausgegangen werden.

Eine Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden Menschen, im Vergleich zu messen, wäre wenig sinnvoll gewesen. Wenn, dann käme nur ein präoperativer und postoperativer Vergleich am gleichen Menschen infrage.

Die Messung der Leberdurchblutung ist jedoch mit einem gewissen Blutverlust verbunden. Eine für den Patienten selber nicht notwendige Untersuchung wie die Messung der Leberdurchblutung bedeutet für ihn kurz vor der Operation nur eine zusätzliche psychische und physische Belastung.

Die Beschreibung des postoperativen Zustandes ist dennoch gültig und erlaubt entsprechende Aussagen über den Zustand. Auf die Beschreibung einer Veränderung wird dadurch allerdings weitgehendst verzichtet. Es kann lediglich, und auch nur unter den oben gemachten Vorbehalten, eine Veränderung der Leberdurchblutung skizziert werden.

4.1.1.3. Die Dosierung

Zwei Gründe sprachen dafür, die Dosierung möglichst gering zu halten: 1. die Belastung des Patienten, 2. der Einfluß einer eventuellen Leberschädigung sollte so klein wie möglich sein. Die anfänglich benützte Dosis von 0,25 mg/kg KG, entsprechend einer Gesamtdosis von 20 mg, ist ein gerade noch vertretbares Minimum (3).

Die Folge der niedrigen Dosis war, daß der Verstärker sehr stark aufgedreht werden mußte. Um zu vermeiden, daß eine hohe Verstärkung über eine größere Streuung zu Ungenauigkeiten in der Messung führt, wurde die Dosierung nach vier Versuchen auf 1 mg/kg KG, entsprechend einer Gesamtdosis von ca. 80 mg, erhöht. Es ist nun zu fragen, ob die Dosierungsänderung zu einer Verfälschung der Meßwerte geführt hat, so daß die Ergebnisse untereinander nicht mehr vergleichbar sind.

Während Andersen (3) bei verschiedenen Dosierungen identische Kurven findet, nur im Bereich 0,25 mg/kg minimale Störungen sieht, berichten andere Autoren (71, 83, 94) von einer Abnahme der Eliminationsgeschwindigkeit mit steigender Dosierung.

Das mag zwei Ursachen haben, zum einen die Leberfunktion und zum anderen die Sättigungskinetik.

Ist die hepatozelluläre Funktion durch eine Krankheit, insbesondere durch eine Zirrhose beeinträchtigt, so ist nach verschiedenen Autoren (16, 58, 71) die ICG-Aufnahme und mehr noch die ICG-Sekretion gestört, was mit der These des aktiven Transportes gut erklärt werden kann. Infolgedessen sind die Eliminationskonstanten bei Lebergesunden von der Dosis weitgehendst unabhängig. So wird berichtet, daß sich die Standardabweichung bei einfacher und sogar zehnfacher Dosierung überlappen (58, 71).

Doch ist es notwendig, die Leberkrankheiten weiter aufzuschlüsseln. Zwar zeigen Patienten mit Hepatitis oder Zirrhose eindeutige Unterschiede in der Clearance gegenüber dem lebergesunden Patienten (61, 83), doch konnte Pichlmayr (72) zeigen, daß die Leberfunktion bezüglich der Clearancerate nicht beeinträchtigt ist, wenn die Ursache der Leberschädigung eine kardial bedingte Stauungsleber ist.

Bei unseren Patienten fand sich bei einer grob orientierenden Prüfung kein Anhalt für eine Zirrhose oder Hepatitis. Dagegen kann eine präoperativ vorhandene, kardiale

Stauungsleber im Sinne eines backward failure nicht ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit den oben gemachten Literaturangaben ist es also unwahrscheinlich, daß es von seiten einer gestörten Leberfunktion bei den untersuchten Patienten zu einer langsameren Elimination der höheren Dosis kommt.

Als zweites spielt die Begrenzung der Transportkapazität bei den kinetischen Überlegungen die entscheidende Rolle. Unter der Voraussetzung, daß die ICG-Aufnahme durch eine Sättigungskinetik charakterisiert werden kann, liegt sogar noch eine Dosis von 5 mg/kg in dem steilen Abschnitt der Kurve (71). Der steile Kurvenabschnitt ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Dosierungsänderung nur eine geringe Änderung in der Elinination zur Folge hat. Das wird dadurch verdeutlicht, daß die große Dosis von 5 mg/kg lediglich 25 % der Sättigungskonzentration bedeutet (71). Nach anderen Angaben liegt das Transportmaximum bei 7,5 mg/min (14). In der vorliegenden Untersuchung betrug die maximal in Anspruch genommene Transportkapazität 1,4 mg/min, also ca. 18 % des Maximums. Wesentliche Verfälschungen durch die Dosisänderung können deshalb auch von kinetischer Seite her ausgeschlossen werden.

Bei den eigenen Kontrollen ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Dosis auf der einen und der Leberdurchblutung auf der anderen Seite. Daß neben der

Clearance auch auf die Bestimmung des HMV kein deutlicher Einfluß der Dosierung erkennbar ist, geht aus dem Abschnitt 3.2.3. hervor.

4.1.1.4. Die Abhängigkeit von der Zellfunktion

ICG hat eine zweifache Anwendung bei Leberuntersuchungen, nämlich in der Funktionsdiagnostik und in der Messung der Durchblutung. Da die Elimination des Farbstoffes demnach sowohl von der Zellfunktion als auch von dem Blutfluß abhängt, ist zu prüfen, in welchem Ausmaß die Ergebnisse durch die Funktion beeinflußt werden.

Mit den Angaben aus dem Abschnitt 4.1.1.3. wird klar, daß durch die niedrig gewählte Dosierung die wesentlichste Voraussetzung dafür geschaffen wurde, daß nicht die Zellfunktion, sondern die Blutzufuhr der begrenzende Faktor der Elimination ist. Ändert sich der Faktor Durchblutung, so wird proportional zur Blutmenge die Zufuhr des Farbstoffes geändert. Wird nun bei einer Minderdurchblutung der Leber das Farbstoffangebot kleiner und somit weniger ICG eliminiert, so bildet der höhere ICG-Plasmaspiegel das entsprechende Korrelat zum reduzierten Flow. Deutlich wird dieser Zusammenhang durch die Untersuchungen von Krarup (53). Er setzt die Leberdurchblutung soweit herab, daß die Zelle noch nicht geschädigt wird. Als

Ausdruck der gleichbleibenden Funktionsfähigkeit findet sich keine Änderung in der Extraktion von Äthanol, aber gleichzeitig wird der geringere Blutfluß durch eine erniedrigte ICG-Elimination deutlich.

Der zweite Faktor ist die Extraktionsfähigkeit, die von einer funktionstüchtigen Zellstruktur abhängig ist. Eine Alteration der Zelle müßte demnach über eine Funktionsminderung genauso zu einer Konzentrationserhöhung im Plasma führen, wie es bei der Minderdurchblutung der Fall ist.

In der Tat wird bei Leberzirrhose ein verzögerter und verlängerter Abfall des Plasmaspiegels beobachtet (58), wobei eine krankheitsbedingte Minderdurchblutung allerdings nicht ganz auszuschließen ist (13, 41). Dennoch wäre es denkbar, daß durch präoperativ bereits vorhandene oder intra- und postoperativ gesetzte Leberschäden die Funktion derart gestört wird, daß trotz normaler Leberdurchblutung,aber wegen mangelhafter ICG-Extraktion, eine Minderdurchblutung vorgetäuscht wird.

Pichlmayr (72) stellte bei Clearanceuntersuchungen fest, daß trotz einer operationsbedingten Minderdurchblutung die Clearance als Ausdruck der Funktion normal bleibt,

und das, obwohl sie eine gewisse Schädigung der Zelle annimmt. Dies mag durch die enorm hohe Extraktionsfähigkeit der Leberzelle erklärt werden (8). Eine geringgradige Schädigung wird also durch die große Toleranzbreite der Extraktion gut aufgefangen.

Die Auswirkungen einer Zellschädigung bei der Sekretion von ICG in die Galle sind wesentlich stärker, da die Zelle bei diesem Eliminationsschritt eine kleinere Transportkapazität besitzt und bereits unter normalen Bedingungen in der Nähe der Maximalgeschwindigkeit arbeitet (71, 74, 75). Da jedoch die ICG-Aufnahme in die Leberzelle der für den Konzentrationsabfall bestimmendere Schritt ist, wird ein funktionsbedingter Fehler insgesamt zu vernachlässigen sein.

Ein weiteres Indiz dafür, daß die ICG-Eliminierung mehr von der Durchblutung als von der Funktion abhängt, ergibt sich aus der eigenen Untersuchung (Abschnitt 3.1.3.2.). Die Gegenüberstellung von Leberdurchblutung und Clearance zeigt mit $r = + 0{,}89$ eine recht hohe Korrelation.

4.1.1.5. Unblutige - blutige Methode

Da die vorausgegangene Operation für die Patienten bereits mit einem nicht unbeträchtlichen Blutverlust verbunden war, sollten zusätzliche Blutentnahmen so geringwie möglich gehalten werden. Die indirekte Bestimmung der Farbstoffkonzentration mit dem Ohrdensitometer bietet den großen Vorteil, daß nur einmal für die Eichprobe eine geringe Blutmenge abgenommen werden muß.

Der klinische Aspekt der Patienten ließ auf eine Zentralisation des Kreislaufs mit peripherer Vasokonstriktion schließen. Einer dadurch verursachten Beeinträchtigung der Meßgenauigkeit wurde mit einer hyperämisierenden Salbe und der ebenfalls durchblutungsfördernden Wärme des Ohraufnehmers entgegengewirkt. Dennoch mußten verschiedentlich Versuche unberücksichtigt bleiben, da durch die Notwendigkeit der hohen Verstärkung bei besonders stark zentralisierten Patienten Artefakte in die Verlaufskurve projiziert wurden. Um eine exakte Registrierung zu erreichen, wurde schließlich die blutige Methode angewandt.

Seit Leevy (57) ist die unblutige Messung eine anerkannte und übliche Methode. Ein Vergleich zur blutigen Messung mit Hilfe des Spektralphotometers bringt eine sehr enge Korrelation und fast identische Werte (71).

Auch wenn andere Autoren (3, 71) der unblutigen Methode genauso exakte Ergebnisse attestieren wie der blutigen, so sollte bei einem Patientenkollektiv mit peripherer Minderdurchblutung die indirekte Messung nur zurückhaltend und unter besonderen, im Abschnitt 2.4.2.2. beschriebenen Kautelen angewandt werden. Die dabei erzielten Ergebnisse sind kritisch zu überprüfen.

4.1.1.6. Differenzierung der Zuflüsse

Die doppelte Blutversorgung der Leber brachte für die Bestimmung der Durchblutung Schwierigkeiten, die erst in letzter Zeit überwunden werden konnten.

Bei der Farbstoffverdünnungsmethode ist nur entscheidend, daß der Farbstoff durch die Leber eliminiert wird, und es kommt nicht darauf an, über welchen Weg das ICG zur Leber gelangt, denn eine intrahepatische Vermischung des arteriellen und des venösen Blutes auf sinusoidaler Ebene kann als gesichert angenommen werden (19, 53, 56).

Eine Aussage über ein vielleicht verschiedenartiges Verhalten der arteriellen und der venösen Strombahn kann hier nicht gemacht werden. Mit Hilfe von Literaturangaben soll im folgenden und an weiteren Stellen in der Diskussion die Wechselbeziehung zwischen dem Gesamtdurchfluß und den beiden zuführenden Gefäßen skizziert werden.

Nach den Angaben, die in Tabelle 12 aufgelistet sind, schwankt der Anteil der Arteria hepatica zwischen 20 % und 35 %. In Relation zum Durchblutungsanteil trägt sie mit 40 % - 50 % einen großen Teil der $O_2$-Versorgung (26, 29). Zusätzlich zeigt die Arteria hepatica ein Kompensationsvermögen, indem sie ihren Anteil am gesamten Leberflow um 20 % steigern kann, wenn der Blutfluß durch die Vena portae vermindert ist (35). Es gibt Angaben, nach denen die A. hepatica bis zu 56 % (41) oder gar 75 % (60) des Gesamtstromes erreichen kann.

Dieser Kompensationsmechanismus setzt dann ein, wenn im Schockzustand die Widerstandsgefäße im Splanchnikusgebiet durch verstärkte Vasokonstriktion den lokalen Gefäßwiderstand in die Höhe treiben und dadurch den Blutstrom über die V. portae zur Leber hin einschränken (60, 86).

Über eine Gegenregulation gleicht dann die A. hepatica durch ein größeres Strömungsvolumen aus (4, 85) und leitet das Blut unter Umgehung des Mesenteriums direkt zur Leber. Dadurch versackt nur ein kleiner Teil des ICG mit dem Blut im Intestinum. Die gesamte Leberdurchblutung kann unter diesen Umständen über die Arterie sogar leicht zunehmen (70).

Wenn eine ingesamt verminderte Leberdurchblutung gemessen wird, so ist aufgrund der obigen Literaturhinweise mit einer wesentlich stärkeren Erniedrigung des Pfortaderzuflusses, weniger des arteriellen Strömungsvolumens zu rechnen. Diese Annahme dürfte wohl auch bei der vorliegenden Arbeit zutreffen. Bei einer der Norm entsprechenden Gesamtdurchblutung kann das Pfortadersystem bereits schon durch eine Minderperfusion gekennzeichnet sein.

Der umgekehrte Fall, einer Kompensation der Pfortader bei vermindertem arteriellen Fluß, wird noch widersprüchlich diskutiert (8, 90, 91) und wird bei unseren Versuchen auch keine große Rolle spielen.

Tabelle 12

Arterieller und venöser Anteil

| Nr. | Liter. Nr. | Autor | Jahr | arter. Anteil in % | venöser Anteil in % |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 26 | Dencker | 1972 | 25 - 33 | 67 - 75 |
| 2 | 27 | Eisenburg | 1978 | 20 - 25 | 75 - 80 |
| 3 | 29 | Freeman | 1970 | 20 | 80 |
| 4 | 32 | Gauer | 1972 | 20 | 80 |
| 5 | 38 | Hahnloser | 1974 | 20 - 35 | 65 - 80 |
| 6 | 45 | Hoffmeister | 1963 | 30 - 35 | 65 - 70 |
| 7 | 52 | Keidel | 1975 | 25 | 75 |
| 8 | 99 | Ulrich | 1977 | 30 | 70 |

### 4.1.2. Störfaktoren durch den Patienten

Der zweite Teil des Abschnitts Kritik der Methodik befaßt sich mit der Reliabilität. Dabei geht es nicht um das Grundsätzliche des Versuchsablaufs, sondern vielmehr um einzelne Störgrößen, die durch den postoperativen Zustand der Patienten bedingt sind und sich in variablem Ausmaß auf die Größe der Leberdurchblutung auswirken können. Der zufällige Meßfehler ist von Patient zu Patient verschieden und die Stärke seines Einflusses kann nicht exakt bestimmt werden. Es ist dies jedoch ein allgemeines Problem bei klinisch-physiologischen Studien am Menschen, da standardisierte Versuchsbedingungen in der Regel nicht zu verwirklichen sind.

#### 4.1.2.1. Die Hypothermie

Von der bei extrakorporalem Kreislauf angewendeten dosierten Hypothermie werden im Rahmen der Durchblutungsdifferenzen die einzelnen Körperregionen unterschiedlich stark betroffen. Zwar kehrt die Körpertemperatur schon mit dem Ende der extrakorporalen Perfusion, also noch während der Operation, langsam zum Normbereich zurück, doch kann in der postoperativen Phase noch mit einer verschieden stark ausgeprägten Unterkühlung gerechnet

werden. Die daraus resultierende Änderung der Hämodynamik ist aber gerade bei geringen Temperatursenkungen bis zu 32 $^{o}$ Celsius stärker ausgeprägt, als dies bei Abkühlungen auf noch niedrigere Bereiche der Fall ist (12).

Mit der Hypothermie wird ein Schutzeffekt beabsichtigt, indem die Stoffwechselaktivität gesenkt wird. Sehr viele Regulationsmechanismen sind ja chemische Reaktionen, die nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik mit einer Änderung der Enthalpie der Reaktionspartner verbunden sind, und somit die Temperatur ändern. Umgekehrt wird aber eine Änderung der Enthalpie oder des "Wärmeinhalts" entsprechende Auswirkungen auf die Energetik einer Zelle zeigen. Konkret könnte sich die Energieänderung, genauer die Entropieabnahme, bei Temperaturabnahme zum Beispiel in der verminderten Kontraktilität einer Muskelzelle äußern.

Nun ist die übliche Reaktion des Organismus bei Abkühlung eher eine periphere Vasokonstriktion (48). Doch um die Abnahme des myogenen Tonus der vasokonstriktorischen Sphinkteren, wie sie bei Hypothermie beobachtet wurde, zu erklären, könnten jene energetischen Vorstellungen herangezogen werden.

Nach Borst (12) ist die Tonusabnahme das auslösende Moment für die hämodynamischen Veränderungen, die dann über ein Versacken des Blutes und einem Nachlassen der Strömungsgeschwindigkeit zu einer der Zentralisation sehr ähnlichen Situation führen. Gekennzeichnet ist diese Situation durch den Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes und in Konsequenz dazu durch die Abnahme des aktiv zirkulierenden Blutvolumens. Die Verringerung der aktiven Blutmenge führt nun zu einer kleineren Auswurfleistung des Herzens, die ihrerseits schließlich eine Minderdurchblutung der Leber zur Folge hat (81).

Die indirektere Wirkung der Hypothermie über eine langsamere Strömungsgeschwindigkeit scheint dagegen nur wenig zum Tragen zu kommen. Teilweise findet sich nämlich sogar eine Regulation in dem Sinne, daß trotz einer Abnahme der absoluten Leberdurchblutung der relative Anteil am HMV ansteigt (12, 42, 81).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Hypothermie die gesamte Situation durch Zentralisation und niedrigen Cardiac Output zwar in Richtung eines Schocks beeinflußt, aber den peripheren Widerstand eher erniedrigt lassen wird. Letzteres steht im Gegensatz zu einer Schocksymptomatik, die bis auf den Sonderfall des septischen Schocks eher mit einer Erhöhung des peripheren Widerstands einhergeht.

4.1.2.2. Acidose und Hypoxie

In dem vorhergehenden Abschnitt wurde begründet, warum mit einer Zentralisation oder einem schockähnlichen Zustand gerechnet werden muß. Zusammen mit dem Einfluß der Herz-Lungen-Maschine wird deshalb eine Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes zu beobachten sein (9).

Die metabolische Komponente ist zu erklären sowohl durch die nicht ausreichende Perfusion und der dadurch bedingten anaeroben Glykolyse als auch durch die bei Hypothermie gesenkte Stoffwechselleistung der Leber bei der Laktatmetabolisierung (96).

Neben systemischen Auswirkungen der Acidose wie Reduktion des peripheren Gesamtwiderstandes (20) und Blutdruckänderungen (56, 100) wird von einem lokalen Nachlassen des Tonus berichtet, besonders dann, wenn noch andere Faktoren wie ein verminderter Sauerstoffpartialdruck dazukommen (84). Im einzelnen sind je nach Untersuchungsobjekt folgende Beobachtungen gemacht worden:

1. Beim Hund fand Juhl (46), daß der relative Anteil der Leberdurchblutung am HMV gleichsinnig mit dem $CO_2$-Partialdruck variiert. Aber insgesamt gesehen, fällt sowohl das HMV als auch der Hepatic Flow, wenn der p $CO_2$ ansteigt. Eine Abhängigkeit, die auch von Borst

(12) bestätigt wurde. Die beiden Aussagen werden dadurch miteinander in Verbindung gebracht, daß ein erhöhter p $CO_2$ bei kleinerem Cardiac Output zu einer Mangelversorgung der Leber mit Sauerstoff führt. Dem tritt eine Autoregulation entgegen, die den Anteil der Leberdurchblutung am Gesamtauswurf des Herzens erhöht.

Da im Abschnitt 4.1.1.6. dargelegt wurde, daß die Arteria hepatica der autoregulativ aktivere Anteil von beiden Zuflüssen ist, läßt sich damit auch die Untersuchung von Matsuno (64) in Einklang bringen. Er fand unter Hypoxie eine verstärkte Durchblutung des arteriellen Teils, während der Pfortaderfluß abnahm.

2. Bei der Ratte verhält es sich ähnlich wie beim Hund. Je nach Ausprägung der Acidose fällt der Blutdruck und der Puls. So wird wegen den systemischen Auswirkungen und der geringen Herzleistung auch die Leberdurchblutung kleiner (100).

3. Die Katze schließlich zeigt die gleichen Ergebnisse wie sie auch am Menschen diskutiert werden (56). Eine systemische Wirkung der Acidose auf den Blutdruck ist beim Menschen nicht nachgewiesen (84). Der Blutstrom zur Leber scheint weder durch eine Acidose noch durch

eine Hypoxie beeinflußbar. Nach Bauereisen (8) ist die Stoffwechselaktivität und damit der $O_2$-Bedarf durchblutungsfördernd. Ein niedriger $O_2$-Gehalt des Blutes hat jedoch keinen Einfluß, da die $O_2$-Extraktionsfähigkeit der Leber sich in Raten bis zu 100 % gut anpassen kann (8, 56).

Außerdem wird die Sauerstoffausbeute in der vorgeschalteten intestinalen Strombahn reduziert (80). Ob ein $O_2$-Mehrbedarf der Leber dennoch zu einem gesteigerten portalen Zufluß führt, ist noch fraglich (7, 80). Da aber die gesamte Leberdurchblutung, wie oben beschrieben, konstant bleibt, würde das einen verminderten arteriellen Fluß bedeuten (56).

Aus der obigen Diskussion kann geschlossen werden, daß eine hypoxische Störung und eng verbunden damit eine fakultative Störung im Säure-Basen-Haushalt bei den untersuchten Patienten eine unwesentliche Änderung in der Hämodynamik verursacht haben wird. Störungen dieser Art dürften auch deshalb nicht sonderlich ausgeprägt sein, da sie im wesentlichen während der extrakorporalen Zirkulation auftreten. Durch die wiederholt durchgeführten Blutgasanalysen im Rahmen der Intensivtherapie wurde eine Normoventilation sichergestellt, so daß etwaige Veränderungen auf der Intensivstation bereits ausgeglichen waren.

4.1.2.3. Die künstliche Beatmung

Da die Wirkung der Muskelrelaxation auch nach der Operation noch anhält, müssen die Patienten in der frühen postoperativen Phase künstlich beatmet werden. Unabhängig davon, ob die Standardbehandlung mit positivem endexspiratorischem Druck (PEEP) oder die CPAP-Technik (Continuous Positive Airway Pressure) angewandt wird, ist der positive inspiratorische Druck für unsere Untersuchungen von entscheidender Bedeutung.

Durch die reziproke Abhängigkeit des venösen Rückstromes vom intrathorakalen Mitteldruck kommt es bei intrathorakalen Drucksteigerungen zu einem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen. Dieser wiederum führt über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer Abnahme des Cardiac Output. Dabei kann der Cardiac Index um 45 - 50 % abnehmen (30). Deswegen kommt es auch zu einem Stau vor dem rechten Herzen und einem Anstieg des rechten Vorhofdruckes (30). Ein, absolut gesehen, erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD) bedeutet aber eine relative Druckminderung, da der intrathorakale Druck ja insgesamt gestiegen ist.

Zusätzliche Infusionen verbessern nach Qvist (30) die Hämodynamik, da durch das höhere Volumenangebot der Cardiac

Output wieder ansteigt. Eigene Kompensationsmechanismen entwickelt der Körper jedoch nicht.

Nach Geiger (30) wird die Leberdurchblutung also indirekt über ein vermindertes HMV reduziert. Hedley-Whyte (30) berichtet auch von einer direkten Reduktion bei intermittierend positiver Druckbeatmung, wobei die Verminderung des Pfortaderflusses um 27 - 62 % die entscheidende Rolle spielt.

Es ist anzunehmen, daß sich Druckänderungen beim venösen Niederdrucksystem besonders stark auf das Strömungsvolumen auswirken (93). Der für die hepatische Durchblutung entscheidende Druckgradient ist schon im Normalfall sehr klein. Somit wird bereits eine geringe Druckerhöhung im abführenden Gefäßschenkel zu einer relativ großen Abnahme der Druckdifferenz führen. Diese Überlegungen können durch Untersuchungen von Waldschmidt bestätigt werden, der eine Zunahme der Leberdurchblutung um bis zu 40 % unter sich intermittierend änderndem Abdominaldruck feststellte (93).

Diese Feststellung steht nicht im Gegensatz zu der eine Seite vorher beschriebenen Abnahme der Leberdurchblutung. Die Abnahme wurde durch die künstliche Beatmung mit einer intrathorakalen Druckerhöhung verursacht, die dann zu

einem Stau vor dem rechten Herzen und somit zu einem verminderten venösen Rückfluß mit sinkendem HMV führte. Bei den Versuchen von Waldschmidt (93) dagegen wurde in Nachahmung der natürlichen Atmung ein intermittierender negativer Druck ausgeübt, der als Sog den Pfortaderfluß zu steigern vermag und den venösen Rückstrom erleichtert.

Überträgt man die Erkenntnisse aus der Literatur auf unsere Versuche, so ist wegen der künstlichen Beatmung ein erhöhter ZVD, ein vermindertes HMV und eine thorakoabdominelle Blutverschiebung anzunehmen. Und schließlich wird auch noch der Hepatic Flow negativ beeinträchtigt werden.

4.1.2.4. Volumenänderungen

Während des Bypass durch die Herz-Lungen-Maschine wird das Blutvolumen vergrößert. Auch der operationsbedingte Blutverlust muß ausgeglichen werden. Die Elimination des Maschinenwassers und dessen Ersatz durch Blut führen über die Förderung der Diurese und durch die gleichzeitigen Bluttransfusionen zu zusätzlichen Volumenänderungen.

Neben der Volumenänderung sind die Blutersatzmittel selber ein in die Hämodynamik eingreifender Faktor, da sie sich in ihrer Viskosität und ihrem osmotischen Verhalten vom

Blut unterscheiden. Nach den Untersuchungen von Zimmermann (101) an Katzen hat die Hydroxyäthylstärke den günstigsten therapeutischen Einfluß, da der portale Flow fast doppelt so hoch ist wie bei Dextran 60 und Blut. Bei der Steigerung des HMV liegt die Hydroxyäthylstärke mit 25 % genau in der Mitte zwischen Dextran 60 mit 30 % und Blut mit 20 %.

Die Volumenänderung selber greift über zwei verschiedene Mechanismen ein.

1. Reduziert man das Hagen-Peuseuille'sche Gesetz auf die Formel

$$\frac{V}{\text{Zeit}} = \frac{P_x - P_y}{R}$$

so sieht man, daß sich eine Änderung des Strömungsvolumens V bei einem konstanten Druckgradienten $P_x - P_y$ auf den Widerstand R auswirken muß. Im Normalzustand sind die Venen teilweise kollabiert. Eine Volumenerhöhung soll nun dadurch, daß die Venen in einen kreisrunden Zustand gebracht werden, den Strömungswiderstand senken und das Strömungsvolumen erhöhen (82).

2. Zum Teil wird das Herzminutenvolumen auch durch das venöse Angebot gesteuert. Ist der venöse Rückfluß zum Herzen vermindert, so kann das Herz auch nur eine geringe Blutmenge auswerfen (82, 84).

Aufgrund der theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, daß ein Blutverlust zu einem verminderten Cardiac Output führt, was auch vielseitig bestätigt wird (4, 33, 52, 59, 86), wenngleich auch nach einer gewissen Zeit Kompensationsmechanismen einsetzen, die über eine Frequenzerhöhung zu einer Normalisierung der Durchblutung führen können (86).

Bei der Leber wirkt sich eine Volumenverminderung durch einen geringeren Gesamtfluß aus (52, 53, 59, 74, 86). Allerdings zeigt sich eine gewisse Autoregulation in dem Sinne, daß die Leberfraktion am Cardiac Output zunimmt, auch wenn der absolute Leber-Flow sinkt (42). Begründet wird dies zum einen mit einer Umverteilung bei der Zirkulation. So werden die Niere und die Extremitäten auf Kosten der Leber weniger stark durchblutet (33). Zum anderen wird ein geringeres Absinken des arteriellen Flows im Verhältnis zum Flow der Vena portae diskutiert (81, 86). Entsprechend wird ein wachsender Anteil der Arteria hepatica am Gesamtleberfluß (53) und am Cardiac Output (86) beschrieben.

Inwieweit Volumenänderungen bei den untersuchten Patienten für die Frequenzerhöhung, die HMV-Erniedrigung und den verminderten Hepatic Flow verantwortlich zu machen sind, wird im Abschnitt 4.2.7. besprochen.

4.1.2.5. Einwirkungen durch Pharmaka

Auf die Vielfalt der pharmakologischen Einflüsse kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Die meisten Auswirkungen auf die Leber betreffen das Parenchym und entstehen erst nach einer gewissen Latenzzeit (80). Als Beispiele für die schneller wirksamen hämodynamischen Änderungen werden im folgenden Nitrit, Chlorpromazin und Lidocain besprochen, die bei Hypertension, zur Sedierung und als Antiarrhythmikum häufig zum Einsatz gelangen.

1. Die schnellsten und kurzdauerndsten Auswirkungen hat die Applikation von Nitriten, wie sie zur Senkung des Herzminutenvolumens bei Angina pectoris angewendet werden. Der Wirkungsmechanismus zur Entlastung des Herzens wird mit einem verminderten Rückstrom zum Herzen erklärt, der durch ein venöses pooling verursacht wird. Geumei (31) findet bei der Leber eine lokale Widerstandserhöhung, die zu einem verminderten Zufluß zur Leber führt. Infolgedessen ist auch der Rückstrom von der Leber zum Herzen reduziert. Da die Vena hepatica 30 - 40 % des gesamten Blutes zurück zum Herzen führt (31, 33), muß es zu einer Umverteilung im Blutkreislauf kommen.

2. Bei Chlorpromazin ist die Umverteilung noch stärker ausgeprägt. Im Extremfall kann sogar ein Stealeffekt mit deutlicher Minderdurchblutung der Leber beobachtet werden. So hat Kilmann (51) aufgrund des peripheren vasodilatatorischen Effekts eine verstärkte Durchblutung der Peripherie bei gleichzeitiger Abnahme der Leberdurchblutung festgestellt. Eine Wirkung auf das Herz mit einer Senkung des HMV hat er aber nicht nachgewiesen.

3. Lidocain schließlich hat eine dem Chlorpromazin gerade entgegengesetzte Wirkung. Eindeutig scheint die direkte negativ inotrope Wirkung, die bei konstanter Herzfrequenz zu einer Abnahme des Cardiac Outputs führt (87, 96). Während Stenson (87) in Abhängigkeit vom Herzminutenvolumen jedoch eine verminderte Leberdurchblutung feststellt, beschreibt Wiklund (96) eine Zunahme, die auf einer Erhöhung der Leberfraktion am Cardiac Output basiert. Ob diese Mehrdurchblutung auf eine direkte Reduktion des mesenterialen Gefäßwiderstandes durch Lidocain zurückzuführen ist, scheint noch fraglich.

Allein die wenigen besprochenen Beispiele zeigen eine so große Vielfalt an pharmakologischen Eingriffen, daß in Bezug auf die untersuchten Patienten keine genauen Aussagen gemacht werden können.

4.1.2.6. Die hormonelle Regulation

Eine Herzoperation unter extrakorporalem Kreislauf bedeutet für den Körper eine Streßsituation, die zu einer Steigerung des Symphatikotonus führt (96). Pichlmayr (72) vermutet infolge der Herz-Lungen-Maschine eine Freisetzung von vasoaktiven Aminen, während Greenway (34) denerhöhten Noradrenalinspiegel mehr auf die Applikation von Narkosemitteln zurückführt. Insgesamt ist aber mit einer Erhöhung des peripheren Gesamtwiderstandes zu rechnen (21). Da diese Wirkung durch sich überlagernde Effekte verschiedener Hormone entsteht, werden im folgenden die wichtigsten Hormone in ihrer Auswirkung auf die Leberdurchblutung separat aufgeschlüsselt.

1. Noradrenalin als alpha-Rezeptoren stimulierendes Agens führt zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes mit nachfolgendem Absinken der Durchblutung (49). Auch hier gilt wieder, daß die Arteria hepatica ein stärkeres Reaktionsvermögen hat als die Vena portae. Beim Menschen sinkt der arterielle Fluß um 16 %,der venöse nur um 5 % (24). Beim Kaninchen ist der Unterschied mit 70 % und 10 % wesentlich stärker ausgeprägt (37). Hanson (37) fand aber auch ein leichtes Escape-Phänomen, also eine autoregulative Rückkehr zur Normdurchblutung.

2. Daß die gleichen Phänomene auch durch Angiotensin und Vasopressin verursacht werden können, spricht dafür, daß der Wirkungsmechanismus nicht wie bei anderen Organen an alpha-Rezeptoren gebunden ist (29, 63). Bei Vasopressin setzt sich die Autoregulation jedoch deutlicher durch, so daß schon nach 5 bis 10 Minuten trotz gleichbleibender Hormoninfusion die arterielle Durchblutung wieder ansteigt (36).

   Ein weiterer Beweis für die von Rezeptoren unabhängige Gesetzmäßigkeit kann man darin sehen, daß weder eine alpha-Blockade noch eine mit Propanolol durchgeführte beta-Blockade eine Änderung der Leberdurchblutung bewirken können (15, 52). Eine Änderung wird aber durch das Einwirken anderer Hormone erreicht. So heben Acetylcholin, Histamin und Papaverin eine Vasopressin bedingte positive vasokonstriktorische Reaktion wieder auf (29, 63, 85).

3. Nervenstimulation erzielt eine dem Vasopressin ähnliche Reaktion (34, 37). Dabei ist das Ausmaß der Wirkung frequenzabhängig (34). Obwohl auch hier letztendlich vasoaktive Substanzen, eventuell Noradrenalin, an der Synapse wirksam sind, so kommt es doch schneller zum autoregulativen Anstieg als bei humoraler Stimulation (34, 37).

4. Ein operationsbedingter Anstieg des Adrenalinspiegels muß auch in die Überlegungen mit einbezogen werden (96). Wiklund (97) untersuchte unter diesem Aspekt die Auswirkungen von Ephedrin, das als direktes und indirektes Sympathikomimetikum ähnliche Folgen mit sich bringt wie das Adrenalin. Als Bestätigung früherer Untersuchungen (96) fand er ein erhöhtes Herzminutenvolumen und einen erniedrigten peripheren Widerstand, die zusammen den gesteigerten Leber-Flow verursachen. Der Widerspruch in den Ergebnissen zu dem eingangs Geschilderten liegt vielleicht darin, daß Wiklund (97) sich nur auf Adrenalinuntersuchungen stützt und somit eine eindeutige Gewichtung zugunsten der beta-Rezeptorenwirkung vornimmt.

5. Glukagon schließlich bewirkt eine leberspezifische Kreislaufregulation. Nach einer Glukagoninjektion steigt besonders der Pfortaderanteil an der Gesamtdurchblutung der Leber (35). Interessant ist auch die Feststellung von Brauereisen (7), daß Glukagon die Durchblutung unabhängig von den Widerstandsgefäßen beeinflussen kann. Da Glukagon zudem eine zentrale Bedeutung für die metabolische Aktivität und Regenerationsfähigkeit der Leber besitzt, kann eine Durchblutungsregelung auf Stoffwechselebene vermutet werden (8).

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1. Herzdaten

1. Zustand. Vergleicht man die Herzdaten mit den in der Literatur angegebenen Normwerten (48, 82, 84), so stellt man bei der Herzfrequenz mit einem Mittelwert von 98 eine eindeutige Erhöhung gegenüber der Norm mit 70 bis 80 fest. Alle anderen, ermittelten Größen sind erniedrigt. Dabei ist die Abnahme des Herzminutenvolumens am wenigsten stark ausgeprägt. Am deutlichsten fällt der Schlagindex mit 21 ml gegenüber 30 - 50 ml aus der Norm.

Da das HMV aus dem Produkt von Frequenz und Schlagvolumen entsteht, können die Ergebnisse dahin interpretiert werden, daß das Herz über eine Frequenzsteigerung, die teilweise tachykarde Formen annimmt, ein vermindertes Schlagvolumen zu kompensieren versucht. Das gelingt aber nicht in ausreichendem Maße, da das Cardiac Output trotzdem noch sehr niedrig bleibt.

2. Ursachen. Allein aus den vorliegenden Zahlen kann nicht gesagt werden, warum das Schlagvolumen erniedrigt ist. Multifaktorielle Ursachen, die sowohl in einer Herzinsuffizienz als auch in einem verminderten Volumenangebot liegen, können vermutet werden.

Die Herzinsuffizienz kann sowohl mit der Grundkrankheit begründet werden, als auch mit einer hypoxisch-ischämisch bedingten Schädigung während der cardioplegen Phase an der Herz-Lungen-Maschine (9, 22, 89).

Die Frequenzsteigerung spricht für ein vermindertes Volumenangebot, das Folge einer gesamten Volumenverminderung sein kann (siehe dazu Abschnitt 4.1.2.4. und 4.2.7.). Aus verschiedenen Gründen ist aber auch eine Reduktion des venösen Rückstroms anzunehmen. Es sei auf die entsprechenden Abschnitte unter 4.1.2. verwiesen, in denen Hypothermie, künstliche Beatmung und der Einfluß von Pharmaka besprochen werden.

3. Auswirkungen. Nach Borst (12) stellt der Cardiac Index-Wert von 2,3 l/min $m^2$ einen Grenzwert dar, bei dem Sauerstoffgehalt, -sättigung und -spannung im venösen Mischblut gerade noch in Bereichen einer normalen Zirkulation liegen. Da die Mehrzahl der Patienten einen Cardiac Index aufweisen, der unter diesem Richtwert liegt, muß eine mangelhafte Sauerstoffversorgung zumindest gewisser Organe befürchtet werden.

4.2.2. Kreislaufdaten

4.2.2.1. Der Blutdruck

1. Zustand. Nimmt man beim Blutdruck die WHO-Klassifikation (84) als Bewertungsmaßstab, nach der eine Hypertonie bei systolischen Werten über 165 und/oder diastolischen Werten über 95 besteht, so zeigen zwei Patienten Hypertoniewerte. Weitere vier Patienten können mit systolischen Werten zwischen 140 und 165 und diastolischen Werten zwischen 90 und 94 dem Grenzbereich zugeordnet werden.

Daß der arterielle Mittelwert mit durchschnittlich 100 mm Hg gerade noch grenzwertig ist, muß auf den diastolischen Wert zurückgeführt werden. Er liegt praktisch immer im Normbereich, was auch der Durchschnittswert mit 78 mm Hg anzeigt.

2. Ursachen. Die Frage nach der Ätiologie erweist sich als schwierig, da eher ein erniedrigter Blutdruck zu erwarten gewesen wäre. Aus dem Abschnitt 4.1.2. geht hervor, daß aus den verschiedensten Gründen mit einer Zentralisation und einem schockähnlichen Geschehen kalkuliert werden muß (67) und damit auch mit einem Abfall des Blutdruckes (81). So führen Hypothermie (Abschnitt 4.1.2.1.), verschiedene chemische Substanzen (Abschnitt 4.1.2.5.)

und eine Acidose (Abschnitt 4.1.2.2.) zu einer Senkung des Blutdruckes. Lediglich eine, in unserem Fall aber unwahrscheinliche, Hypoxie kann zu einer Blutdrucksteigerung führen.

Die Möglichkeit einer schon präoperativ fixierten Hypertonie kann ausgeschlossen werden, da die Verlaufsbeobachtung einen Anstieg, besonders der systolischen Werte, aufweist. Auch wäre bei einer fixierten Hypertonie ein erhöhter peripherer Gesamtwiderstand zu erwarten. Daß aber gerade die hohen Blutdruckwerte bei normalem Widerstand beobachtet werden, kommt in der Korrelation der beiden Parameter mit $r = -0{,}189$ zum Ausdruck.

Wahrscheinlicher ist schon die Vermutung, daß der Blutdruckanstieg im Zusammenhang mit dem Grundleiden zu sehen ist. Aufgrund des gesteigerten systolischen und des normalen diastolischen Wertes könnte die Situation als die einer Windkesselhypertonie bezeichnet werden. Allerdings würden die Auswirkungen der Herzfehler erst durch die Operation und ihre Umstellung in der Hämodynamik zutage treten. Eine exakte Beweisführung ist jedoch wegen der Verschiedenartigkeit der Herzfehler und der geringen Anzahl der Patienten nicht möglich.

Daß mit der Herz-Lungen-Maschine schließlich noch ein weiterer, aber vielleicht auch entscheidender Faktor zu diskutieren ist, geht aus den genaueren Ausführungen im Abschnitt 4.2.2.2. hervor.

3. Auswirkungen. Auch die Beschreibung der Auswirkungen auf die Leberdurchblutung bleiben unbefriedigend. Während Freeman (26) bei allerdings sinkendem Blutdruck eine gleichgerichtete Abhängigkeit der Leberdurchblutung feststellen konnte, findet Waldschmidt (93) keine Korrelation zwischen beiden Größen.

Zwar deuten Versuche an Hunden auf eine Abhängigkeit, besonders des Pfortadersystems hin, doch sind sie wegen der Besonderheit der postsinusoidalen Sphinkteren nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar (85, 93).

Bei den eigenen Untersuchungen ist die Leberdurchblutung zum postoperativen Blutdruck mit $r = + 0{,}52$ zwar nicht signifikant korreliert, ordnet sich in ihrer Tendenz jedoch gut in die Literaturangaben ein.

Als Erklärung für die nicht signifikante Korrelation können die Beobachtungen von Messerli (65) herangezogen werden. Die Ausgangssituation der Patienten ist sehr ähnlich. So soll der Beginn einer Hypertonie von einer erhöhten

Herzfrequenz und einer Umlagerung des Blutvolumens von der Peripherie in den cardiopulmonalen Kreislauf begleitet sein. Dadurch wird der Peripherie Blut entzogen, so daß der durchblutungsfördernde Effekt der Blutdrucksteigerung wieder aufgehoben wird.

4.2.2.2. Der zentralvenöse Druck

1. Zustand. Da der zentralvenöse Druck (ZVD) in der Literatur häufig in cm Wassersäule angegeben wird, dient die Transformation in mm Hg dem besseren Vergleich mit den eigenen Ergebnissen. Als Normalwert wird 4 - 10 cm $H_2O$ (48) oder auch nur 5 - 8 cm $H_2O$ (84) angegeben. Die größere Normspanne ergibt 3 - 8 mm Hg.

Nur ein einziger Wert der eigenen Ergebnisse liegt noch in diesem Normbereich. Wird jedoch die kleinere Spanne als Bezugsbasis gewählt, so fällt auch dieser Wert heraus. Unser arithmetisches Mittel liegt mit 11,6 mm Hg oder 15,3 cm $H_2O$ doppelt so hoch wie der mittlere Normwert.

2. Ursachen. Als Ursache eines erhöhten ZVD wird im allgemeinen eine Rechtsherzinsuffizienz gesehen. Aber auch eine Insuffizienz des linken Herzens kann über einen Rückstau im pulmonalen Kreislauf zu einer Druckerhöhung in den

Zentralvenen führen. Unter Berücksichtigung des erniedrigten Cardiac Output (Abschnitt 4.2.1.) liegt eine Interpretation der hohen ZVD-Werte im Sinne einer globalen Herzinsuffizienz nahe. Allerdings läßt sich eine Volumenzunahme als auslösendes Moment wegen den Ergebnissen des Abschnittes 4.2.7. nur bedingt ausschließen. Zu denken wäre hierbei an eine Volumenüberfüllung im Rahmen des venösen Pooling bei Zentralisation. Und letztendlich muß auch noch die künstliche Beatmung als ein genetischer Faktor für den hohen ZVD diskutiert werden, wie der Abschnitt 4.1.2.3. zeigt (93).

3. Auswirkungen. Prüft man die Auswirkungen eines erhöhten ZVD, so muß auf die Ätiologie des bilirubinostatischen Ikterus besonderer Wert gelegt werden, zumal sich hier vielleicht eine Erklärungsmöglichkeit für die in der Einleitung beschriebene Häufung von postoperativen Ikteren andeutet.

Dadurch, daß zwei Niederdrucksysteme in Serie geschaltet sind, kommt dem Druckgradienten für das Strömungsvolumen besondere Bedeutung zu (101). Der normale Pfortaderdruck liegt mit 7 - 9 mm Hg (41, 82) weit unter dem von uns gemessenen ZVD. Die Druckerhöhung in den Zentralvenen kommt einem hydrodynamischen Block gleich, der durch die vis a tergo nicht mehr überwunden werden kann.

Da sich der Druckgradient und mit ihm der Flow aber nicht umkehren kann, muß es zu einer Drucksteigerung im Pfortadersystem kommen (12, 93), die eventuell so groß ist, daß die Stase überwunden wird. Da die Venen nicht über aktive, muskuläre Vasokonstriktoren verfügen wie die präkapillären Sphinkteren (63), zeigt das venöse Druck-Volumen-Diagramm bereits bei geringem Druckanstieg eine unverhältnismäßig große Volumenzunahme (48, 82). Neben einem verminderten Pfortaderfluß muß also mit dem Versacken einer gewissen Blutmenge in den erweiterten, vielleicht sogar prall gefüllten Venen gerechnet werden.

Preisig hat bei venöser Stauung in den Sinusoiden einen mechanischen Kollaps der Gallengänge vermutet (75). Daneben hat er einen verstärkten Gallefluß nach anschließender Drucksenkung beobachtet. Daß es sich um eine überwiegend exkretorische Störung handelt (60), wird unterstützt von Stoeckel (88) und Becker (11). Danach ist der rasche Anstieg und Abfall von Bilirubinwerten zwar mit normalen Werten der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen gekoppelt, weist jedoch eine hochpathologische BSP-Clearance auf (72).

Da Stoeckel das Operationstrauma als Ursache in den Vordergrund stellt, sieht er in frischen Blutkonserven die beste Prophylaxe. Rastan sieht ähnliche Abhängigkeiten

zwischen der transfundierten Blut- oder Fibrinogenmenge auf der einen Seite und der Ikterushäufigkeit auf der anderen Seite (78).

Und schließlich ist noch die gesteigerte Hämolyse nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine zu diskutieren (11, 67, 89). Eine Differenzierung des Ikterus nach Herzoperation zeigt zwar eine anteilsmäßig gleiche Erhöhung von direktem und indirektem Bilirubin, aber trotzdem ist keine Korrelation zwischen beiden Anteilen zu erkennen (11). Der Anteil des direkten Bilirubins kann ohne Schwierigkeiten mit der Hämolyse und dem Operationstrauma erklärt werden (11, 69). Deshalb wundert es nicht, wenn Esser eine Zunahme der Ikterushäufigkeit mit der Länge der Operationsdauer feststellt (25).

Verschiedene morphologische Untersuchungen zeigen nur wenige Nekrosen und mehr das Bild einer Stauungsleber mit intrahepatischer Cholostase (2, 11, 55).

Es gibt also sicher mehrere Faktoren für die Genese des postoperativen Ikterus. Eine zusätzliche Hypothese soll hier zur Diskussion gestellt werden. Eine Herzoperation ist in der postoperativen Phase häufig mit einer Herzinsuffizienz belastet. Infolgedessen kommt es zu einer Erhöhung des ZVD. Dieser führt über einen Rückstau zur Druck-

steigerung im Pfortadersystem. Da beide Niederdrucksysteme über das Kapillarsystem der Leber direkt miteinander gekoppelt sind, muß sich auch der Druck in der Leber erhöhen, zumal beim Menschen eine Drucksperre in Form der postsinusoidalen Sphinkteren fehlt. Dieser Druckanstieg führt zu einer mechanischen Kompression der Gallengänge, so daß es zu einem Ikterus kommt, der vornehmlich durch den Anstieg des indirekten Bilirubins im Serum gekennzeichnet ist. Die Parenchymzelle wird nur minimal geschädigt. - Auf diese Art könnte die besonders starke Ikterushäufigkeit nach Herzoperationen erklärt werden.

Wenn aber die Exkretionsstörung indirekt vom ZVD abhängig ist, dann müßte eine Beziehung zwischen der ICG-Clearance oder der Eliminationskonstante und dem ZVD zu erkennen sein. Auch wenn nur der $K_2$ bestimmende Abschnitt der von uns erstellten Konzentrationskurve verwendet wird, der für die Sekretion verantwortlich ist, erhält man nur Korrelationen, die mit r-Werten zwischen -0,145 und + 0,132 deutlich gegen eine Abhängigkeit sprechen. Auch für sich allein betrachtet, sind die Eliminationskonstante, die Halbwertszeit und die Clearance nicht durch eine Abweichung von der Norm gekennzeichnet.

Damit ist die Vorstellung von der mechanischen Kompression aber noch nicht widerlegt. Denn 1. ist der Eliminationsmechanismus von Bilirubin und ICG grundsätzlich ver-

schieden. 2. Wäre es auch denkbar, daß $K_2$ die exkretorische Stauung gar nicht mehr erfaßt, wenn es lediglich zu einer Obstruktion der Gallengänge kommt. Erst wenn die Obstruktion zu einem rückwirkenden Stau führt, ist eine Akkumulation in der Parenchymzelle zu erwarten. Und 3. schließlich ist die ICG-Eliminierung in starkem Maße von der Leberdurchblutung abhängig. Da aber eine Druckerhöhung in den Zentralvenen und in der Lebervene wahrscheinlich zu einem verminderten Pfortaderfluß führt, aber auch gleichzeitig zu einem Anstieg des Druckes (63) und des Flows in der Arteria hepatica (41, 93), wird der Gesamtfluß durch die Leber kaum verändert sein.

Diese letzte Überlegung kann durch die eigenen Untersuchungen belegt werden, bei denen die Korrelation zwischen dem zentralen Venendruck und der Gesamtleberdurchblutung mit $r = + 0{,}094$ ausgesprochen niedrig ist.

## 4.2.3. Leberdaten

### 4.2.3.1. Zustandsbeschreibung

Vergleicht man anhand der Tabelle 13 die Literaturangaben über die Leberdurchblutung mit den eigenen Meßwerten, so ist eine Reduktion der Durchblutung auf ca. 75 % des ideellen Bezugswertes zu erkennen. Die Leberfraktion, also der prozentuale Anteil der Leberdurchblutung an der Gesamtleistung des Herzens, liegt mit 29,14 % eher an der oberen Normgrenze.

Tabelle 14 gibt einen Überblick der Literaturangaben über die Eliminationskonstante und die Halbwertszeit. Die hier gemessenen Werte sind durchaus vergleichbar und deuten keinesfalls auf eine Leberschädigung im Sinne einer Zirrhose hin. Im Gegenteil, die Halbwertszeit ist eher kürzer und die Konstante $k_1$ entsprechend eher überdurchschnittlich groß.

Die Clearance als Produkt von k und dem Verteilungsvolumen ist ebenfalls als normal anzusehen, da das Verteilungsvolumen mit 5,6 Litern der Norm entspricht.

Die Ursachen der reduzierten Leberdurchblutung sind vielfältig und komplex. Einige Gründe wurden bereits im Abschnitt 4.1.2. dargelegt.

Tabelle 13

Der Hepatic Flow und sein Anteil am HMV

| Lfd.Nr. | Autor | Liter.Nr. | Hepatic Flow | Anteil am HMV in % |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Eisenburg | 27 | 1500 | 30 |
| 2 | Freeman | 29 | 1750 | |
| 3 | Gauer | 32 | 1530 | 25 - 30 |
| 4 | Keidel | 52 | 1500 | 25 - 30 |
| 5 | Rietbrock | 87 | 1500 | 25 |
| 6 | Ulrich | 99 | | 30 |
| 7 | Wiklund | 104 | 1420 | 22 |

Tabelle 14

Halbwertszeit und Eliminationskonstante

| Lfd.Nr. | Liter.Nr. | Autor | Halbwerts-zeit in min | Eliminations-konstante in $min^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 16 | Caesar | | 0,165 |
| 2 | 19 | Cherrik | 3,4 | 0,151 - 0,24 |
| 3 | 17 | Hersteller | 2,5 - 3 | 0,18 - 0,24 |
| 4 | 54 | Ketterer | 15 | |
| 5 | 63 | Leevy | <5 | 0,23 - 0,34 |
| 6 | 78 | Paumgartner | | 0,282 - 0,23 |
| 7 | 84 | Rapaport | 4,1 | |
| 8 | | ego | 1,8 - 4,0 | 0,17 - 0,39 |
| 9 | 16 | Caesar(Zirrh.) | | 0,069 |
| 10 | 63 | Leevy (Zirrh.) | | 0,08 - 0,18 |

4.2.3.2. Der Leberschaden

Die Folgen der geringen Leberperfusion können zunächst einmal in einer Leberschädigung selber liegen. Das ist dann der Fall, wenn der nutritive Flow unter einen Schwellenwert abgesunken ist.

Daß ein zumindest passagerer Leberschaden entsteht, wird aus einem postoperativen Anstieg der GLDH und der GOT geschlossen (72, 89). Leberfunktionstests führen Hempel zu der Vermutung, daß nach extrakorporalem Kreislauf zwar nicht mit einem Parenchymuntergang, jedoch mit einer reversiblen Schädigung im Sinne eines veränderten Redoxstatus zu rechnen ist (39).

Das stimmt mit Ergebnissen von Altmann (1) überein, der bei Leberdurchblutungsstörungen einen zellulären Energieabbau feststellt, der sich in Veränderungen von Zellstrukturen bis hin zur intrazellulären Vakuolenbildung präsentiert. Verständlich wird dadurch auch, daß die katabolen Vorgänge die Resynthese von Glukagon verhindern und einen Anstieg der Laktatkonzentration im Lebervenenblut bewirken (12).

Meistens wird nur eine Kombination aus Mangeldurchblutung, Hypoxie und erhöhter Stoffwechselbelastung über einen Le-

berschaden zur Funktionseinschränkung führen (8, 30). Dabei scheint die Ischämie eine größere Schädigung zu setzen als die Anämie (39, 75), die als isovolämische Anämie sogar zu einer Zunahme der Durchblutung führt (15).

Durch eine Steigerung der $O_2$-Extraktionsrate auf fast 100 % (8, 53)ist der Leber eine Möglichkeit gegeben, sich auch bei niedrigem p $O_2$ im Fall einer Anoxie ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Da aber im Fall einer Ischämie nicht der $O_2$-Gehalt, sondern die Blutzufuhr insgesamt erniedrigt ist, kann jene Kompensation schlechter greifen und eine Schädigung wird wahrscheinlicher.

Die ischämische Läsion zeigt sich deshalb in einem stärkeren Absinken der biliären Exkretionsleistung als dies bei der Anoxie der Fall ist (75). Wie in dieser Arbeit gezeigt werden kann, ist nach Herzoperationen eine Ischämie der Leber wahrscheinlicher als eine Anoxie. Hier liegt also ein weiterer Grund, warum gerade nach Herzoperationen mit dem gehäuften Auftreten eines Ikterus kalkuliert werden muß. Pfropft sich die Anoxie und die Minderdurchblutung auf einen präoperativen kardiogenen Leberschaden auf, so wird sich das besonders deletär auswirken, da die kardiogene Vorschädigung bereits zu einer verminderten Extraktionsreserve geführt hat (99).

Ein zusätzlicher ungünstiger Faktor könnte der stärkere Abfall der Pfortaderdurchblutung sein (44, 53), da der Blutzusammensetzung mit Nährstoffen (75)und den Pankreashormonen Insulin und Glukagon (7, 60) einegroße Bedeutung zugemessen wird. Eine Versorgung mit diesen Stoffen kann durch eine kompensatorische Steigerung der arteriellen Durchblutung nicht gesichert werden.

Vielleicht ist es auf die protektive Wirkung der Hypothermie oder auf die geringe Vorschädigung der Leber zurückzuführen, daß zumindest die ICG-Eliminierung nicht sehr beeinträchtigt ist, da die Clearance, die Eliminationskonstante und die Halbwertszeit bei den eigenen Untersuchungen keine Abweichungen von der Norm aufweisen.

Dies deckt sich allerdings mit den Beobachtungen von Krarup (53), der bei vermindertem Leber-Flow nur eine minimale Beeinträchtigung der Äthanolextraktion als Funktionsparameter feststellte. Eine vollständige Dekompensation der Leber, gemessen an der Laktataufnahme, kann erst bei Reduktion der Durchblutung auf 25 % erwartet werden (100).

Die selbst festgestellte Reduktion auf 75 % stellt jedoch nur einen Mittelwert dar, und es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, daß bei dem einen oder anderen

Patienten trotz tolerabler Gesamtsituation nicht zumindest eine partielle Leberläsion in der schlechter durchbluteten, hilusfernen Peripherie auftreten wird.

4.2.3.3. Die Leberfunktion

Die Auswirkungen der verminderten Leberperfusion können sich in einem Leberschaden manifestieren, der dann in einer geringeren Funktionsleistung zum Ausdruck kommt. Auf diese Frage wurde oben eingegangen. Hier soll nun diskutiert werden, ob der niedrige Flow über eine Reduktion des funktionellen Blutstroms unabhängig von einem Parenchymschaden zur Funktionseinschränkung führt.

Nach der von Nies (68) aufgestellten Beziehung Clearance = Hepatic Flow x intrinsic Elimination wird die Elimination einer Substanz zum einen von der Funktionsfähigkeit der Leber bestimmt und zum anderen von der Zufuhr der Substanz über den Leberzufluß. Mit intrinsic Elimination ist der zelluläre Anteil an der Gesamtaufgabe gemeint (61), wie er im vorhergehenden Abschnitt besprochen wurde.

Ein von der Zellfunktion unabhängiger Einfluß auf die Clearance besteht in der Leberdurchblutung. Ist sie erniedrigt, so ist der Antransport der Substanz vermindert. Dann arbeitet der Metabolismus in der Zelle nicht mit aus-

gelasteter Kapazität, so daß der Leberzufluß zum begrenzenden Faktor der Gesamtelimination wird (68).

Zwischen dem Substanzangebot mit seiner Abhängigkeit vom Leberfluß und dem intrazellulären Metabolismus als intrinsic Elimination ist die Aufnahme in die Leberzelle als Stellglied dazwischengeschaltet. Die unterschiedlichen Substanzeigenschaften bedingen nun die Verschiedenartigkeit in der Absorption.

Liegt das Transportmaximum bei der Aufnahme in die Zelle sehr hoch, so wird die Leberdurchblutung zum begrenzenden Faktor (101). Dies ist bei ICG der Fall (71).

Ist die Aufnahme der Substanz wegen ihrer chemischen Eigenschaften oder der starken Proteinbindung erschwert, so wird die gesamte Clearance durchblutungsunabhängiger,und die Aktivität des mikrosomalen Enzymsystems ist der begrenzende Faktor. So muß zum Beispiel für Digitoxin, Diazepam und für Barbiturate eine verminderte Clearance bei Parenchymschäden angenommen werden (80).

Im Gegensatz dazu erwiesen sich als von der Durchblutung abhängige Pharmaka Lidocain (68, 80, 87), Propanolol (68, 80) und Morphine wie Pentazocin und Pethidin (80).

Einer Akkumulation dieser Substanzen im Blut könnte nur eine Durchblutungssteigerung entgegenwirken (60), da bei diesen Pharmaka der Load, also die Relation der Plasmakonzentration eines Agens zum Strömungsvolumen, der entscheidende Faktor ist.

Deshalb kann eine verminderte Leberdurchblutung zwar nach nutritiven Gesichtspunkten noch ausreichen, um einen hepatocytären Schaden zu verhindern, aber der funktionelle Zufluß kann trotzdem unzureichend sein.

Wie sich das Zusammenspiel von gestörter intrinsic Elimination und verminderter Leberdurchblutung auf die Schockgenese nach einer Herzoperation auswirkt, konnte Baust (9) zeigen.

Eine Einschränkung der intrinsic Elimination liegt wegen der kardiogenen Leberstauung manchmal schon präoperativ vor (60, 61). Die Aufnahmekapazität des retikuloendothelialen Systems der Leber wird durch das vermehrte Anfallen von Stoffwechselprodukten nach der Operation zusätzlich eingeschränkt. Werden nun aus dem schon bald minderdurchbluteten Splanchnikusgebiet Endotoxine oder Histamin frei, so gelangen sie wegen der eingeschränkten Entgiftungsfunktion der Leber in den allgemeinen Kreislauf.

Dementsprechend führt Wernze (95) den im Schock erniedrigten Blutdruck auf die geringe Leberdurchblutung und der damit verbundenen ungenügenden Elimination von vasoaktiven Substanzen zurück.

Faßt man die Überlegungen des Abschnittes 4.2.3.3. zusammen, so ergeben sich zwei Konsequenzen. 1. In den meisten Fällen wird es sinnvoll sein, der Entstehung eines Schocks durch Förderung der Leberdurchblutung entgegenzuwirken. Und 2. sollte wegen der Einschränkung des funktionellen Flusses die Dosierung der durchblutungsabhängigen Medikamente in der frühen postoperativen Phase zurückhaltend gewählt werden. Besonders dann, wenn es sich um Substanzen mit niedrigem therapeutischen Index handelt.

4.2.4. Zusammenfassende Beurteilung

1. Überlegung: Schock. Der äußere, klinische Aspekt der Patienten läßt zunächst einmal an Schock denken. Um das Syndrom Schock zu charakterisieren, werden die von Baust benützten Kriterien verwendet (9). Die untersuchten Patienten erfüllen aber nur zwei von insgesamt fünf Kriterien: die Verkleinerung des Herzminutenvolumens und die deutliche Erhöhung der Pulsfrequenz.

Doch schon der periphere Widerstand - die Hälfte der Patienten liegt mit ihren Werten im Normbereich - ist mit seiner geringen Anhebung nicht eindeutig zu verwerten. Bei der Sonderform des kardiogenen Schocks kann jedoch der periphere Widerstand nur geringfügig verändert sein (84).

Was aber eindeutig gegen einen Schock spricht, ist das Verhalten des Blutdruckes. Weder sinkt der systolische Wert eindeutig ab, noch kommt es zur Anhebung des diastolischen Druckes. Die Blutdruckamplitude insgesamt ist sogar vergrößert.

2. Überlegung: Herzinsuffizienz. Von manchen Autoren wird ein erhöhter zentralvenöser Druck als Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz oder einer globalen Myocardinsuffizienz gewertet (89). Das ist auch hier denkbar.

Die möglichen Ursachen der Herzinsuffizienz liegen, wie im Abschnitt 4.2.1. besprochen, sowohl in der Grundkrankheit als auch in der Operationseinwirkung. Auch mag ein parasympathomimetischer Effekt von Narkosemitteln oder Barbituraten eine gewisse Rolle spielen (73).

Da bei den Patienten unter Neuroleptanalgesie operiert wurde, kann auch die Blässe der Haut auf eine pharmakologisch induzierte Durchblutungsstörung zurückgeführt werden (73) und ist deshalb nicht mehr als Schockzeichen zu werten. Ebenfalls für eine Myocardinsuffizienz nach Herzoperation spricht eine von Delius (22) beobachtete Mangeldurchblutung der Extremitäten.

Als Beispiel einer Herzinsuffizienz ohne die Beeinflussung durch Operation und Pharmaka kann der nicht durch Schock komplizierte Herzinfarkt zum Vergleich herangezogen werden. Beim Affen und beim Schaf entsprechen die Veränderungen weitgehendst den hier beobachteten. Allerdings kommt es trotz mesenterialer Minderdurchblutung zu einer Steigerung der Gesamtdurchblutung der Leber (40, 70). Beim Menschen dagegen führt das reduzierte Cardiac Output auch zu einer reduzierten Leberdurchblutung (21, 76).

Der Myokardinfarkt als Beispiel einer Herzinsuffizienz bietet zwar für manches eine Erklärung, doch beim Blutdruck ist auch auf diesem Wege eine Interpretation schwer möglich.

Eine befriedigende Zuordnung der Situation entweder zum Schock oder zur Herzinsuffizienz kann nicht gegeben werden. Denkbar ist deshalb ein Übergang der Insuffizienz in eine protrahierte Form des kardiogenen Schocks.

Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß sich hier ein Bild bietet, das speziell durch die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine entstanden ist und deshalb als Sonderform gar nicht einer Kategorisierung unterzogen werden kann. Auf diese Möglichkeit wird im Abschnitt über den Einfluß der Herz-Lungen-Maschine eingegangen.

## 4.2.5. Regulation der Leberdurchblutung

### 4.2.5.1. Abhängigkeit vom HMV

Die Durchblutung eines Organs steht in der Wechselbeziehung zwischen einem internen Faktor, dem Organwiderstand, und einem externen Faktor, dem HMV. In diesem Abschnitt soll behandelt werden, wie stark die beiden Einflüsse auf die Leberdurchblutung regulierend einwirken.

Für den Muskel gilt als gesichert, daß seine Durchblutung unter Belastung zunimmt (48). Der verstärkte Blutstrom erhöht das Sauerstoffangebot, um die Belastung in Form des erhöhten Stoffwechsels bewältigen zu können.

Im Gegensatz dazu ist bei der Leber nicht der Stoffwechsel oder die $O_2$-Nachfrage derjenige Parameter, nach dem sich die Leberdurchblutung richtet (8). Die Bewältigung des Stoffwechsels wird in erster Linie durch eine Erhöhung der Extraktionsrate, also unabhängig von der Durchblutung erreicht (7).

Wenn ein interner Einfluß wegen einem erhöhten Stoffwechselangebot oder einem größeren $O_2$-Bedarf möglich wäre, dann müßte er über eine Widerstandsverminderung zu einer erhöhten Leberdurchblutung führen. Wenn der interne Ein-

fluß stärker ist als der externe, dann muß bei gleichbleibender Stoffwechsellage unabhängig vom HMV mit einem gleichbleibenden Widerstand gerechnet werden, der dann das Strömungsvolumen der Leber konstant halten würde.

Bei den untersuchten Patienten sind beide Voraussetzungen gegeben. 1. Ist das HMV erniedrigt und 2. sind die Stoffwechselanforderungen wahrscheinlich annähernd gleich geblieben. Zwar entfällt das Nahrungsangebot der Pfortader, aber dafür dürfte die pharmakologische Belastung auf der Intensivstation sogar noch erhöht sein. Denkbar wären auch gesteigerte Anforderungen in der Entgiftungsfunktion und im endokrinen Stoffwechsel.Wenn die Blutzufuhr der Leber in dieser Situation durch interne, stoffwechselbedingte Widerstandsänderung beeinflußbar wäre, dann müßte die Leberdurchblutung also eher im Bereich normaler Größenordnungen liegen.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist dies aber nicht der Fall. Die Leberdurchblutung ist deutlich erniedrigt, sie ist gleichsinnig mit dem HMV abgefallen. Die hohe Korrelation mit r = + 0,839 weist auf ein weitgehendst proportional-lineares Verhältnis von HMV und Leberdurchblutung hin. Also kann vermutet werden, daß das HMV die entscheidende Größe zur Steuerung der Leberdurchblutung ist und daß interne Faktoren, im Gegensatz zum Muskel, eine untergeordnete Rolle spielen.

Daß die Leberdurchblutung ganz überwiegend vom HMV abhängig ist, wird auch von anderen Autoren bestätigt (19, 54, 80). Durch ein Experiment von Bauereisen (8) wird noch deutlicher, daß der Leberwiderstand erst sekundär über die Durchblutung reagiert. Nach der Drosselung der Leberarterie konnte er keine reaktive Hyperämie beobachten. Teleologisch gesehen ist ein Einwirken des Leberwiderstandes wegen der großen Extraktionsfähigkeit ja auch gar nicht notwendig.

4.2.5.2. Autoregulation zwischen den Zuflüssen

Obige Aussagen haben ihre Gültigkeit aber nur in einem theoretischen Modell, in dem die Leber nur einen einzigen Zufluß hat. Dieser Zufluß ist in der vorliegenden Arbeit als Gesamt-Leberdurchblutung gemessen worden. Werden die Zuflüsse der Arteria hepatica und der Vena portae getrennt berücksichtigt, so zeigt sich doch die Möglichkeit, daß der Leberwiderstand auf die Durchblutung einwirken kann, zumindest der arterielle Widerstand.

Die Vena portae soll rein druckpassiv reagieren (63, 91), was dem Venencharakter der Pfortader gerecht wird (44). Die verschiedensten Gründe führen besonders im Pfortadersystem zu einem verringerten Strömungsvolumen.

Schock (70, 81, 85), Volumenverlust (4, 35, 53, 86), künstliche Beatmung (30, 93), Hypoxie (20, 56, 64) und chemische Substanzen (24, 31, 36, 47, 63), um nur einige zu nennen.

In Analogie zum 1. Kirchhoffschen Gesetz scheint nun die Arterie auf autoregulativem Wege befähigt zu sein, ihr Strömungsvolumen so zu steuern, daß im optimalen Fall die Summe der auf den Sinus treffenden Einzelströme konstant bleibt (37, 47, 56, 70).

In dem konstant liegt aber auch die Einschränkung der Knotenregel. Konstant kann in diesem Fall nur bedeuten, daß die gesamte Leberdurchblutung nur dann unverändert bleibt, wenn sich das HMV nicht ändert. Dieses konstant ist also nur ein relatives konstant, weil es die Abhängigkeit vom Herzauswurf impliziert.

Wenn durch die Abnahme des HMV auch die Leberdurchblutung eingeschränkt wird, führt die Änderung des Strömungsvolumens der A. hepatica nur zu einem relativen Anstieg, das heißt der Flow kann absolut gesehen sinken, aber der relative Anteil der Arterie am gesamten Leberzufluß steigt (4, 53, 91).

Eine autoregulative Widerstandsänderung der A. hepatica mit konsekutiver Umverteilung zwischen den beiden Gefäßen muß also als gegeben angenommen werden.

4.2.5.3. Autoregulative Fraktionserhöhung

Von verschiedenen Autoren wurde aber eine, über die abgewandelte Knotenregel hinausgehende, Autoregulation festgestellt (15, 37, 46, 73, 81, 86). Dies ist dann der Fall, wenn der lineare Zusammenhang zwischen der gesamten Leberdurchblutung und dem HMV aufgehoben ist. Dann ist nämlich die Abnahme des HMV zwar mit einer Abnahme der Leberdurchblutung verbunden, doch gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des relativen Leberanteils am HMV (73). So wurde bei sinkendem Cardiac Output die Vergrößerung des relativen Anteils um 10 % festgestellt (73).

Eine Autoregulation im strengen Sinne müßte die Leber durch eine Widerstandsänderung von sich aus zu einer verstärkten Durchblutung befähigen. Das steht aber im Widerspruch zu den vorhergehenden Diskussionsergebnissen des Abschnittes 4.2.5.1.: Abhängigkeit vom HMV.

Eine Widerstandsänderung wird aus theoretischer Sicht überwiegend durch eine Querschnittsänderung der Gefäße reguliert, seltener über eine Viskositätsänderung und

fast gar nicht über eine Längenänderung der Gefäße. Im Hagen-Peuseuille'schen Gesetz steht aber der Gefäßradius mit der 4. Potenz im Zähler und nur die anderen Anteile des Widerstands im Nenner. Prüft man die Abhängigkeit eines Strömungsvolumens vom Widerstand, so müßte deshalb beim Menschen die bessere Näherung durch eine Potenzfunktion zu erreichen sein und nicht wie bisher angenommen durch eine lineare Regressionsgerade.

Und in der Tat erhöht sich in den vorliegenden Untersuchungen der Korrelationswert zwischen HMV und peripherem Gesamtwiderstand von r = - 0,88 auf r = - 0,93, wenn eine Potenzfunktion mit der allgemeinen Gleichung $y = ax^b$ zugrundegelegt wird. Bei der Gegenüberstellung von HMV und Leberdurchblutung verbessert sich der Wert r von - 0,84 auf - 0,88. Daß die Korrelation zwischen der Leberdurchblutung und dem Gesamtwiderstand etwas niedriger ist, wenn sie durch eine Potenzfunktion beschrieben wird, spricht nicht grundsätzlich gegen diese theoretisch abgeleitete Vorstellung. Der Gesamtwiderstand beeinflußt die Leberdurchblutung ja nur indirekt und kann auf keinen Fall auch nur richtungsmäßig mit dem Leberwiderstand gleichgesetzt werden.

Allerdings wird deutlich, daß die vorliegende Arbeit lediglich Tendenzen aufzeigen kann. Ob letztlich die Annahme der Potenzfunktion oder die lineare Funktion richtig ist, kann aus statistischen Gründen bei lediglich 8 Freiheitsgraden nicht entschieden werden.

Wird dennoch eine Potenzfunktion als Grundlage gewählt, so ermöglicht dies auch die theoretische Erklärung für das unterschiedliche Durchblutungsverhalten der einzelnen Organe unter Zentralisationsbedingungen. Daß die Organwiderstände unterschiedlich reagieren, war schon aus der zu Anfang gemachten Gegenüberstellung der verschiedenen Einwirkungsmöglichkeiten von Leber und Muskelwiderstand auf ihre Organdurchblutung erkennbar. Letzten Endes ist das aber ein Faktum, das für den Schockzustand bewiesen ist (84). Man denke an das konträre Durchblutungsverhalten von Niere und Gehirn.

Als Beispiel einer unterproportionalen Durchblutungsabnahme bei Senkung des HMV und Widerstandserhöhung kann die Gehirndurchblutung im Schock angesehen werden (84). In diesem Fall wäre eine Potenzzahl b zwischen 0 und -1 zu erwarten.

Umgekehrt ist bei einer Potenzzahl b kleiner als -1 eine Widerstandszunahme von einer verhältnismäßig schlechteren

Organdurchblutung begleitet. Als Beispiel wären das Intestinum und die Niere anzuführen.

Organe, bei denen eine überproportionale Durchblutungsabnahme vermutet wird, wie beim Intestinum, bei Niere, Haut und Skelett, erhalten zusammen ungefähr zwei Drittel des gesamten Herzauswurfs (48).

In Situationen mit low cardiac output kann das von diesen Organen nicht beanspruchte Blutvolumen den übrigen Organen zur Verfügung gestellt werden. In erster Linie wird so auf Kosten anderer Organe dem Gehirn und den Koronargefäßen eine relative Mehrdurchblutung gesichert (33). Herz und Gehirn erhalten zusammen jedoch nur 20 % des HMV (48).

Wenn aber die Mehrzahl oder 2/3 der Organe ihren Anteil am HMV überproportional reduzieren, dann steht auch einem Organ wie der Leber, die in ihrem Durchblutungsverhalten fast ausschließlich vom HMV abhängig ist, ein relativer Mehranteil am HMV zur Verfügung. Der Gesamtflow der Leber sinkt natürlich trotzdem gleichsinnig zum abfallenden HMV.

Wenn dieses Mehrangebot nicht auf die Wirkung des eigenen Widerstandes zurückgeht, sondern überwiegend durch die Widerstandsänderung anderer Organe erzeugt wird, so wird

auch klar, daß die Autoregulation nicht von jedem Autor beobachtet wurde (76, 85, 96, 97) und auch nicht immer im gleichen Ausmaß. Voraussetzung für die Erhöhung der Leberfraktion ist ein relativ hohes allgemeines Widerstandsniveau. Denn, je höher der Widerstand, desto ausgeprägter sind die Anteilsänderungen der anderen Organe.

Bei den eigenen Untersuchungen war der periphere Gesamtwiderstand mit ca. 2000 dyn sec $cm^{-5}$ nicht sehr stark erhöht. Dennoch werden die obigen Überlegungen von den vorliegenden Ergebnissen tendenziell unterstützt, da die lineare Korrelation zwischen dem HMV und dem Hepatic Flow mit r = + 0,84 geringer liegt als die Korrelation der Potenzfunktion mit r = + 0,88. Allerdings ist die entsprechende Zunahme des Anteils der Leberdurchblutung mit dem errechneten Anstieg von 1 % keinesfalls statistisch abgesichert.

Zusammenfassend bedeuten die Ergebnisse:

1. Die Leberdurchblutung ist in erster Linie vom Herzminutenvolumen abhängig.
2. Eine Autoregulation auf der Ebene beider Zuflüsse muß als sehr wahrscheinlich angenommen werden.
3. Eine Erhöhung der Leberfraktion am HMV entsteht vermutlich nur passiv, auf Kosten einer Minderdurchblutung anderer Organe.

## 4.2.6. Der Operationseinfluß

### 4.2.6.1. Auswirkungen der Narkose

In der multifaktoriellen Genese der postoperativen Situation wird neben der Hypoxie, der Hypovolämie und der Gewebstraumatisierung (67) immer wieder den Narkosemitteln eine besondere Rolle zugeschrieben (73).

Besonders untersucht worden ist die Wirkung von Halothan (4, 28, 46, 99). So bewirkt der indirekte Angriff am Herzen eine Verkleinerung des Cardiac Index mit nachfolgender Minderperfusion der Organe (4, 73, 99). Obwohl der periphere Widerstand unverändert bleibt (4, 46, 99), scheint Halothan entweder über den arteriellen (4) oder den venösen Anteil (47) zu einer Senkung des gesamten Strömungsvolumens der Leber zu führen (4, 28, 46).

Die Wirkungen von Halothan dürfen aber nicht als Narkosewirkung verallgemeinert werden. Bei unseren Untersuchungen interessieren insbesondere die Auswirkungen von Lachgas und Fentanyl. Denn bei den Patienten wurde nicht die klassische Art der Neuroleptanalgesie, bestehend aus Fentanyl und DHB, als Narkose gefahren. Vielmehr wurde eine Kombination von Lachgas mit 40 % $O_2$ sowie Fentanyl und Valium verwendet. Zur Relaxation wurde Pancuroniumbromid eingesetzt.

Bei Lachgas wurde, allerdings im Experiment an Hunden, keine Kreislaufwirkung beobachtet. So bleibt der Leberfluß genauso konstant wie der periphere Widerstand (27). Eine erniedrigte Sauerstoffspannung im Pfortaderblut wurde jedoch beobachtet (27).

Fentanyl kann zu einer Drosselung der Blutzufuhr ins Splanchnikusgebiet führen (73). Eine verstärkte $O_2$-Extraktion wird vermutet. Allerdings soll der periphere Gesamtwiderstand unverändert bleiben (73). Vermutlich ist deshalb bei Fentanyl keine Veränderung am HMV oder an der Leberdurchblutung ersichtlich (96). Die morphinähnliche atemdepressorische Wirkung (96) muß jedoch in der postoperativen Phase, nach dem Ende der künstlichen Beatmung zur Vorsicht mahnen. Da die Clearance von Fentanyl von der Leberdurchblutung beeinflußt wird (Abschnitt 4.2.3.3.), kann es zu einem postoperativen Überhang kommen. Die Folge ist ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck (96).

Es verwundert nicht und steht im Einklang mit der oben zitierten Literatur, wenn bei den Patienten weder auf das HMV noch auf die Leberdurchblutung Auswirkungen von seiten der Narkosedauer her zu verzeichnen waren. Am stärksten war noch die Korrelation zwischen der Narkosedauer und dem Gesamtwiderstand. Doch ist bei 8 Freiheits-

graden der r-Wert + 0,684 zu gering, um wirklich aussagekräftig zu sein. Eine geringfügige Beeinträchtigung durch andere Faktoren wie künstliche Beatmung oder Volumenveränderungen ist jedoch nicht auszuschließen. Da die anderen Parameter gegen eine Korrelation sprechen, ist es denkbar, daß es sich um eine Scheinkorrelation handelt, die auf einem zufälligen Ungleichgewicht in der multifaktoriellen Genese beruht. So ist zum Beispiel die Narkosedauer von der Operationsdauer abhängig,und auf diese Weise korreliert sie mit der Schwere des Eingriffs.

4.2.6.2. Die HLM-Verweildauer

Daß die Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) im Gegensatz zur Narkose ihre Auswirkungen hat, konnte durch fortlaufende Aktivitätsmessungen der verschiedensten Enzyme gezeigt werden. An Leberwerten wurde ein postoperativer Anstieg von GLDH, GOT (69, 89) und Bilirubin (11, 72) gefunden. Die Aktivitätserhöhung von LDH, MDH und GOT weist eine hochsignifikante Beziehung zur Dauer der Anwendung der HLM auf (89).

Auch eine Abgrenzung der Schäden gegeneinander ist organspezifisch möglich. Die verlängerte Halbwertszeit der Galaktose deutet Hempel (39) als reversiblen ischämischen

Leberschaden durch die HLM. Die Steigerung der LDH-Aktivität im Serum ist auf die hämolytische Wirkung der HLM zurückzuführen (69). Und der CPK-Anstieg wird als direkte Herzschädigung gedeutet (89).

Die eigenen Untersuchungen deuten darauf hin, daß mit der Dauer des extrakorporalen Kreislaufs (EKK) eine zunehmende Verschlechterung in der Hämodynamik eintritt. Besonders signifikant ist diese Beziehung beim peripheren Widerstand. Liegt die Korrelation zwischen der Abnahme der Leberdurchblutung und der Dauer des EKK ebenfalls noch weit im Vertrauensbereich $p = 0{,}01$, so weist die Beziehung zum HMV nur eine 5prozentige Irrtumswahrscheinlichkeit auf. Aus dieser Rangordnung den Schluß zu ziehen, der primäre Störfaktor würde in einer Widerstandserhöhung liegen, scheint recht problematisch.

Natürlich ist die Zeitdauer des EKK auch ein Maß für die Schwere des Eingriffs und die größeren operativen Probleme. Wenn also die postoperativen Komplikationen mit zunehmender Verweildauer an der HLM schwerwiegender werden, so ist dies sicherlich auch den Grundkrankheiten der Patienten anzulasten.

Dennoch ist es nur legitim zu prüfen, ob nicht die operative Technik selber zu einer Kreislaufumstellung führen

kann. So führt Pichlmayr (72) eine verminderte Leberdurchblutung zum großen Teil auf die Anwendung der HLM zurück. Sie untersuchte die Leberdurchblutung von Patienten, bei denen ungeachtet ihrer annähernd gleich schweren Herzfehler einmal eine digitale Sprengung der Stenose vorgenommen wurde und zum anderen das Vitium mit Hilfe der HLM korrigiert wurde. Und nur die zweite Gruppe, die mit der HLM operiert wurde, weist die schlechtere Leberdurchblutung auf.

Als operationstechnisch bedingte Ursache für die Veränderungen nimmt Baust (9, 10) eine unphysiologische Deformierung der Pulsamplitude an. Der fehlende Differentialanteil der Amplitude imponiert den Barorezeptoren als Hypotonie. Der Organismus antwortet regelungstechnisch mit einer verstärkten efferenten Aktivität des bulbären sympathischen Kreislaufzentrums, was zu einer peripheren Vasokonstriktion führt (84). Da sich unter dem EKK leicht eine Acidose ausbildet (9, 30), wird die vasokonstriktorische Reaktion noch durch einen normovolämischen Schockzustand verstärkt.

Insgesamt kommt es zu einer Zentralisation, die von einer Umverteilung des zirkulierenden Blutes begleitet wird. Während die Peripherie schlecht durchblutet ist, führt die Verlagerung des Blutes zu einem verstärkten Durchfluß im kleinen Kreislauf (9).

Therapeutisch wird dieser Entwicklung im allgemeinen noch während der Operation mit einer Volumenerhöhung begegnet. So kann sowohl die Hämokonzentration als auch die Hämodilution über ein größeres Volumenangebot das HMV erhöhen und gleichsinnig dazu die Leberdurchblutung verbessern (59). Eine Viskositätsänderung kann zusätzlich durchblutungsfördernd wirken (93). Die Volumenvermehrung ist auch der Grund, warum während des EKK keine verminderte Leberdurchblutung registriert wurde (42, 59). Daß hier aber nur symptomatisch reguliert und nicht kausal am pathogenen Stimulus interveniert wird, zeigt sich an der Abnahme der Leberdurchblutung, wenn die extrakorporale Perfusion ohne Volumenerhöhung durchgeführt wird (10).

Mit Beendigung des EKK fällt der pathogene Stimulus in Form der deformierten Pulsamplitude als erstes weg. Die gegenregulativen Efferenzen bleiben aus und der Widerstand könnte allmählich zur Norm abfallen. Doch jetzt übernimmt ein anderer Stimulus die Dominanz. So wird die schlechte Kreislaufsituation nun überwiegend durch das cardioplegisch geschädigte Herz (89) unterhalten, dessen Kontraktilität herabgesetzt ist (54).

So könnte bei den vorliegenden Untersuchungen der nur mäßig erhöhte periphere Gesamtwiderstand damit erklärt werden, daß er sich viel früher renormalisiert, während

die Herzinsuffizienz eine längere Regenerationsdauer beansprucht und dementsprechend das postoperative Bild stärker prägt (Abschnitt 4.2.4.). Als postoperatives Zeichen der Herzinsuffizienz ist neben dem niedrigen HMV auch der hohe ZVD zu werten (Abschnitt 4.2.2.2.). In der frühen postoperativen Phase ist neben der Bluttransfusion eine verstärkte Diurese als Ausgleich zur Hämodilution das therapeutische Ziel. Da sich aber die Kreislaufsituation mit niedrigem Cardiac Output, Zentralisation und erhöhtem Gesamtwiderstand nur sehr langsam wieder normalisiert, ist das Volumen der Kreislaufsituation nicht mehr optimal angepaßt, und es muß zu einer Phase der Minderdurchblutung z.B. der Leber kommen. Auch das stimmt voll mit unseren Ergebnissen überein (Abschnitt 3.1.3.).

Der gesamte hämodynamische Regelkreis scheint sich dabei mit zunehmender Perfusionsdauer in der pathologischen Stellung zu fixieren,so daß die postoperative Normalisierung um so langsamer vor sich geht, je länger die pathogenen Störfaktoren im Rahmen des EKK einwirken konnten. Zumindest wäre das eine Interpretationsmöglichkeit für die vorliegenden Korrelationen, nach denen die postoperative Leberdurchblutung um so schlechter ist, je länger die Verweildauer an der HLM war.

Wenn also eine lange extrakorporale Zirkulation zu einer verstärkten Ausbildung der Kreislaufumstellung führt, und diese Umstellung in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer nur allmählich wieder rückgängig gemacht wird, dann bietet sich hier eine Möglichkeit, sogar den erhöhten Blutdruck integrierend zu interpretieren. Da mit Beginn des EKK den Barorezeptoren eine Hypotonie vorgetäuscht wird (9, 10), ist nicht nur die periphere Widerstandserhöhung, sondern auch ein sonstiges, der Hypertonie ähnliches, Reaktionsmuster die Folge. Da die HLM zusätzlich noch den Effekt einer Zentralisation des Blutes im cardiopulmonalen Kreislauf (9, 10) in sich birgt, und Messerli diese Symptomatik für den Beginn einer Hypertonie in den Vordergrund stellt (65), wäre das ein weiterer Punkt, der für die HLM-Genese der Hypertonie spricht.

Fällt der Widerstand nach dem Perfusionsende langsam wieder zur Norm ab, so kann die kariologische Komponente zu einem Überhang der Hypertonie führen (Abschnitt 4.2.2.1.). Dafür, daß die Hypertonie durch die Operation induziert ist, spricht auch die Beobachtung, daß sich bei allen Patienten spätestens nach 3 bis 4 Stunden die Blutdruckwerte wieder auf dem präoperativen Niveau einstellten.

Zusammenfassung und Konsequenz:

1. Die verformte Pulsamplitude und andere HLM-Einflüsse führen zur Zentralisation, zur Widerstandserhöhung und zur passageren Hypertonie.
2. Im weiteren Verlauf kann eine mögliche Herzinsuffizienz die Funktion des pathogenen Schrittmachers übernehmen und deshalb das postoperative Bild stärker als die anfängliche Schocksymptomatik prägen.
3. Je länger die Verweildauer an der HLM, desto stärker wird die pathologische Kreislaufsituation fixiert und desto länger hält sie in der postoperativen Phase an.
4. Daneben ist eine Verkürzung der Narkosedauer nicht wesentlich, da keine Schädigung zu erwarten ist.

### 4.2.7. Das Verteilungsvolumen

Das Verteilungsvolumen von ICG ist zunächst eine imaginäre Größe. Die Substanzeigenschaften des ICG, wie sie im Abschnitt 2.3.2. besprochen wurden, ermöglichen jedoch eine Gleichsetzung von Blut und Verteilungsvolumen. ICG dringt nicht in Gewebe ein, außer natürlich der Leber (16); es verläßt nicht den intravasalen Raum (13, 71) und läßt sich deshalb auch nicht im Liquor nachweisen (50).

Die hochsignifikante Beziehung zwischen dem Verteilungsvolumen und dem HMV mit r = 0,921 bedeutet deshalb nichts anderes, als eine Bestätigung der Tatsache, daß die Herzleistung auch über das Volumenangebot gesteuert wird (65, 82). Eine Rolle spielt dabei der Frank-Starling-Mechanismus. Die beiden anderen Beziehungen, das Verhältnis von Leberdurchblutung und Gesamtwiderstand zum Blutvolumen, lassen sich gut am tierexperimentell erzeugten Blutverlust erklären.

Hämorrhagie verursacht ein vermindertes Cardiac Output (4). In der Folge sinkt der arterielle Mitteldruck und der periphere Widerstand wird kompensatorisch angehoben (4). Die Widerstandserhöhung kombiniert mit dem vermindert zirkulierenden Blutvolumen führen schließlich zu

einer Minderdurchblutung der Leber (86), die bis auf 40 % sinken kann (52, 74). Dabei wird besonders der Zustrom ins Mesenterium gedrosselt (4, 53, 86). Wahrscheinlich auf autoregulativem Wege wird eine Mindestdurchblutung der Leber durch einen gesteigerten Blutstrom in der A. hepatica gesichert (4, 53, 86). Da die Herzfrequenz ansteigt, kommt es nach einiger Zeit trotz eines immer noch verminderten Blutvolumens zur Normalisierung des Herzzeitvolumens (86).

Beim Vergleich dieser Beschreibung mit der Situation der untersuchten Patienten fallen einige Parallelen auf. Hier wie dort ist das HMV vermindert. Und zwar auf Kosten des Schlagvolumens, nicht der Frequenz. Die Minderdurchblutung der Leber und die Widerstandserhöhung sind entsprechend die Folge. Und schließlich ist die kompensatorisch erhöhte Pulsfrequenz als Versuch des Herzens zu werten, das Cardiac Output wieder zu normalisieren. Aber ein ursächlicher Zusammenhang mit einer Hypovolämie muß zunächst noch ausgeschlossen werden, da das gemessene Verteilungsvolumen einen Durchschnittswert von über 5 Litern aufweist.

In verschiedenen Abschnitten wurde darauf hingewiesen, daß ein Versacken des Blutes zu vermuten ist. Wenn es Gebiete gibt, in denen die Strömungsgeschwindigkeit

verlangsamt ist und in denen ein venöses Pooling zu einer Blutspeicherung führt, dann ist das aktiv zirkulierende Volumen vermindert, obwohl die Gesamtmenge an Blut nicht eingeschränkt ist.

Diesen Effekt erzielt die Hypothermie über die Tonusreduktion, die zur Erweiterung der Kapazitätsgefäße führt (Abschnitt 4.1.2.1.). Daß bei Anwendung der Herz-Lungen-Maschine durch Zentralisation ein verstärkter Volumenbedarf besteht, wurde im Abschnitt 4.2.6.2. besprochen. Auch die künstliche Beatmung (Abschnitt 4.1.2.3.) und verschiedene Pharmaka (Abschnitt 4.1.2.5.) können sich in dieser Richtung auswirken. Auf die besondere Bedeutung des ZVD auch in diesem Zusammenhang wurde im Abschnitt 4.2.2.2. eingegangen.

Doch bei den Patienten ist bereits ohne die zusätzlichen operativen Faktoren mit einem erhöhten Volumenbedarf zu rechnen. Wenn sich eine rechts- oder biventrikuläre Herzinsuffizienz, sei es auf dem Boden eines Herzfehlers oder einer koronaren Herzerkrankung, entwickelt, kommt es zum venösen Rückstau, der unter anderem zu einer Stauungsleber (55) oder zu kardialen und pulmonalen Ödemen (82, 84) führen kann. Das Ineinandergreifen verschiedener humoraler, nervaler und renaler Regulationsmechanismen führt nun zu einer Vermehrung des Blutvolumens, um das

nicht an der Zirkulation teilnehmende Volumen zu ersetzen. Das Gesamtvolumen ist also erhöht (82, 84).

Daß die Herzinsuffizienz auch nach der Operation noch eine gewisse Zeit besteht, ist aus dem erhöhten ZVD ersichtlich und wurde im Abschnitt über den HLM-Einfluß besprochen. Allerdings ist auch eine fulminante Besserung der Kreislaufsituation nach der Operation möglich. So zum Beispiel bei einer Mitralstenose, die das Myokard präoperativ noch nicht zu stark geschädigt hat.

Da also mit einer sofortigen Besserung der Herzinsuffizienz und der operativ verschlechterten Gesamtsituation in der Regel nicht in den ersten Stunden nach der Operation gerechnet werden kann, bedeutet eine Reduktion des postoperativen Gesamtvolumens auf die üblichen 5 Liter ein Entzug von aktiv zirkulierendem Volumen.

Deshalb sind die Parallelen zur tierexperimentellen Hämorrhagie also doch als Hypovolämie zu deuten. Denn wenn bei den Patienten eine normale Volumen-HMV-Beziehung bestehen würde, dann wäre bei diesem Blutvolumen das HMV auf Kosten des Schlagvolumens nicht so stark erniedrigt.

Eine Verminderung des zirkulierenden Volumens ist bei den Patienten aber schon deswegen zu erwarten, weil die

Leberdurchblutung eingeschränkt ist. Denn mit fast 40 % des gesamten venösen Rückstromes (31, 33) ist der Anteil der Lebervene recht bedeutend, und eine verminderte Leberdurchblutung muß auf diesem Wege zu einem erheblich reduzierten Rückstrom zum Herzen führen.

Daraus ergibt sich die Konsequenz, das Blutvolumen in der frühen postoperativen Phase in stärkerem Umfang als bisher üblich zu erhöhen, allerdings unter ständiger Kontrolle von ZVD, Pulmonalisdruck, linkem Vorhofdruck sowie Urinausscheidung und systemischem Blutdruck. Da die Herzarbeit unter Volumenbelastung ökonomischer abläuft als unter Druckbelastung (48), ist eventuell dadurch eine Besserung der Herzinsuffizienz zu erzielen. Durch Volumenerhöhung könnte auch eine bei Hypovolämie gelegentlich auftretende Lactatämie gemildert werden (12).

Besonders dann, wenn die Leberdurchblutung verbessert würde, was am ehesten mit einer Infusion von Hydroxyäthylstärke erreicht werden kann (93). Dies liegt daran, daß Hydroxyäthylstärkeinfusionen nicht nur das Volumen erhöhen, sondern auch die Viskosität des Blutes senken. Und nicht zuletzt wegen einer Vergrößerung der relativen Sauerstofftransportkapazität (84) ist eine limitierte Hämodilution therapeutisch sinnvoll.

## 5. Zusammenfassung

An 10 Patienten, die noch bewußtlos waren und künstlich beatmet werden mußten, wurde die Leberdurchblutung nach Herzoperation bestimmt. Sie wurde im Rahmen der Hämodynamik dieser frühen postoperativen Phase untersucht, wobei neben der Messung des ZVD und des Blutdruckes besonderes Gewicht auf die Bestimmung des Herzminutenvolumens gelegt wurde. Dabei wurde die Farbstoffverdünnungsmethode mit ICG angewendet. Anhand der Konzentrationskurven und der anderen Messungen konnte zusätzlich der periphere Gesamtwiderstand sowie die Leberclearance von ICG berechnet werden.

Dabei zeigte sich ein auf 80 % des Normalwertes erniedrigtes Herzminutenvolumen. Die Leberdurchblutung war mit 1,14 l/min auf 75 % der Norm reduziert und der periphere Gesamtwiderstand war mit 2048 $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$ mäßig erhöht.

Die hohen Korrelationen zwischen dem HMV, der Leberdurchblutung und dem Gesamtwiderstand gaben Anlaß, die Regulationsmechanismen der Leberdurchblutung zu diskutieren.

Als Ursachen für die verminderte Leberdurchblutung wurden mehrere Faktoren erörtert.

Ein starker Einfluß des Blutvolumens konnte durch hohe positive Korrelationen zum HMV, zum Gesamtwiderstand und zur Leberdurchblutung nachgewiesen werden.

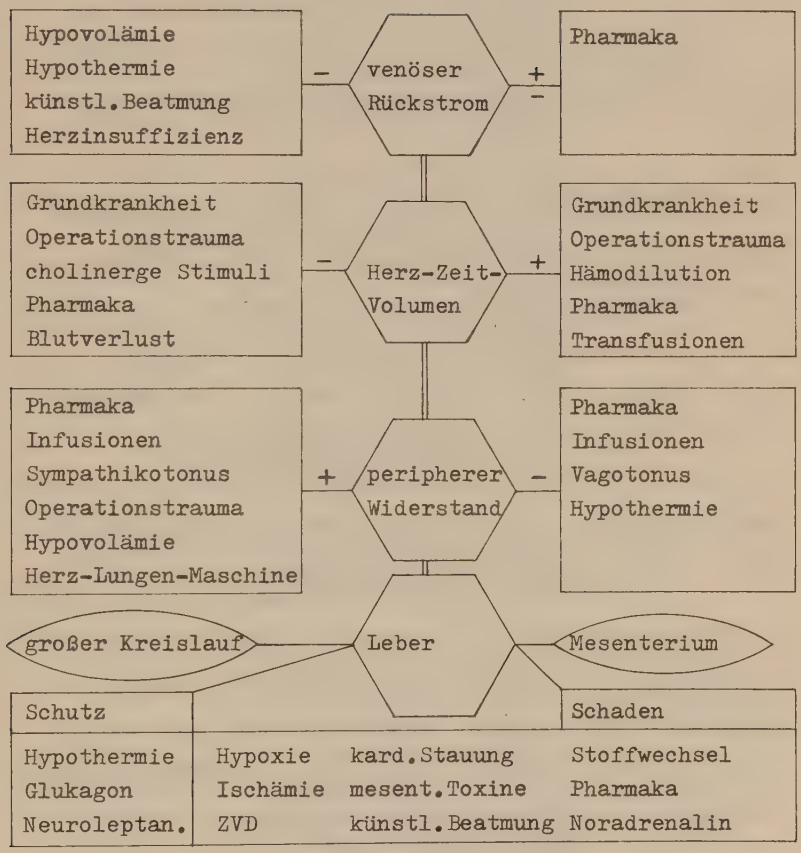
Daneben ließ sich eine zunehmende Verschlechterung der hämodynamischen Situation mit der Länge der Verweildauer an der Herz-Lungen-Maschine erkennen.
Die Narkosedauer dagegen zeigte keinen Einfluß.

Bei der Frage nach den Auswirkungen der verminderten Leberdurchblutung wurden neben einem direkten Leberschaden und einer partiellen Funktionseinschränkung auch die Entstehungsmechanismen des bilirubinostatischen Ikterus diskutiert.

Auf der folgenden Seite bietet die Abbildung 13 eine Gesamtübersicht über die besprochenen Zusammenhänge.

Abbildung 13

Gesamtübersicht



## 6. Literaturverzeichnis


1 Altmann, H.W. Durchblutungsstörungen des Lebergewebes. Formen und Folgen in morphologischer Sicht
Z. Gastroenterol. 13, 77 - 99 (1975)

2 Altmann, H.W. Kreislaufstörungen und Drogenwirkungen als Ursache morphologischer Leberveränderungen
Anaesth.Inform. 18, 30 - 35 (1977)

3 Andersen,M., Kuchiba, K. Measurement of acute changes in liver function and blood flow
Arch.Surg. 100, 541 - 545 (1970)

4 Andreen,M., Irestedt,L., Zetterström, B.
The different responses of the hepatic arterial bed to hypovolaemia and to halothane anaesthesia
Acta anaesth.scand. 21, 475 - 469 (1977)

5 Atlas Doppel-Oxymeter-Anlage
AN 8032 A1 Betriebsvorschrift
Friedr.Krupp GmbH Atlas Elektronik Bremen

6 Baker, K. Binding of sulfobromophtalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by Plasma $\alpha_1$ lipoproteins
Proc.Soc. exp.Biol. 122, 957 - 962 (1966)

7 Bauereisen, E. Neuere Erkenntnisse über die Durchblutung der Leber
Anaesth.Inform. 18, 9 - 10 (1977)

8 Bauereisen, E., Lutz, J. Durchblutung und Sauerstoffaufnahme der Leber
Z.Gastroenterol. 13, 70 - 76 (1975)

9 Baust, G. Die Hämodynamik während des extrakorporalen Kreislaufs
1.Aufl. Leipzig Joh.A.Barth 1971

10 Baust,G., Panzer,R., Pauer, D. Einige Kriterien der retrograden und orthograden Perfusion mit der Herz-Lungen-Maschine
Thoraxchirurgie 18, 485 (1970)

11 Becker, K., Dameran, U. Zur Leberfunktion vor und nach Herzoperationen. Ein Kapitel aus Leber- und Pankreasschäden durch Schock und Narkose
1.Aufl. Stuttgart: Thieme 1970

12 Borst, H.G. Experimentelle Untersuchungen über die kombinierte Anwendung von extrakorporalem Kreislauf und Hypothermie Langenbecks Arch.klin.Chir. 303, 380 - 403 (1963)

13 Caesar, J., Shaldon, S., Chiandussi, L., Guevara, L., Sherlock, S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function Clin.Sci. 21, 43 - 57 (1961)

14 Cardio Green Beilagenhinweis der Herstellerfirma Hynson, Westcott and Dunning Inc.

15 Chamorro, G., Rodriguez, J.A., Dzindzio, B., Rapaport,E. Effect of acute isovolemic anemia on cardiac output and estimated hepatic blood flow in the conscious dog Circ.Res. 32, 530 - 535 (1973)

16 Cherrick, G.R., Stein, S.W., Leevy, C.M., Davidson, C.S. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction J.clin.Invest. 39, 592 - 600 (1960)

17 Clarkson, M.J.and Richards, T.G. Steady-state plasma clearance of bromsulphtalein and indocyanine green measured by single injection Res.vet.Sci. 8, 454 - 462 (1967)

18 Clarkson, M.J., Smith-Hardy, A. and Richards, T.G. Measurement of liver blood flow by means of a single injection of bromsulphtalein, without hepatic venous catheterization Clin.Sci.Mol.Med. 51, 141 - 150 (1976)

19 Cohn, J.N. and Pinkerson, A.L. Intrahepatic distribution of hepatic arterial and portal venous flows in the dog Am.J.Physiol. 216, 285 - 289 (1969)

20 Cooperman, L.H., Warden, J.C. and Price, H.L. Splanchnic circulation during nitrous oxide anesthesia and hypocarbia in normal man Anesthesiology 29, 254 - 258 (1968)

21 Das, G., Nussbaum, H.E. and Leff, W.A. Hepatic function in acute myocardial infarction J.A.M.A. 230, 1558 - 1560 (1974)

22 Delius, W., Delius, K. und Nyström, S.O. Periphere Durchblutungsveränderungen nach operativer Korrektur von Herzvitien
Z.Kreislaufforsch.58, 1260 - 1271 (1969)

23 Dencker, H., Goethlin, J., Olin, T. and Tibblin, S. Portal circulation in humans studied by a dye-dilution technique. A preliminary report
Eur.Surg.Res. 4, 81 - 89 (1972)

24 Eisenburg, J., Domagk, G.F. und Heldt, H.W. Physiologie der Leber, aus: Leber
2.Aufl. München: Urban und Schwarzenberg (1978)

25 Esser, G. und Breuer, J. Auswirkungen von Operation und Narkose auf präexistente Leberfunktionsstörungen und Probleme der prä- und postoperativen Therapie. Ein Beitrag aus: Leber-und Pankreasschäden durch Schock und Narkose
1.Aufl. Stuttgart: Thieme 1970

26 Freeman, J. The renal and hepatic circulations in anaesthesia
Ann.R.Coll.Surg.Engl. 46, 141-143 (1970)

27 Galindo, A. Hepatic circulation and hepatic function during anaesthesia and surgery: II The effect of various anaesthetic agents
Can.Anaes.Soc.J. 12, 337 - 348 (1965)

28 Gattiker, R., Sesseler, A.D., Lundborg, R.O. und Swan, H.J.C. Herzzeitvolumen und Sauerstoffwerte ($pO_2$ und Sättigung) im Lebervenenblut bei Halothananaesthesie
Anaesthesist 15, 151 - 154 (1966)

29 Gauer, O.H. und Trautwein, W. Herz und Kreislauf Band 3 aus Physiologie des Menschen
München: Urban und Schwarzenberg 1972

30 Geiger, K. Hämodynamische Veränderungen während künstlicher Beatmung mit und ohne positiv endexspiratorischem Druck bei respiratorischer Insuffizienz
Prakt. Anästh. 13, 261 - 266 (1978)

31 Geumei, A., Issa, I. and Mahfouz, M. Intrahepatic vascular response to sodium nitrite
Br.J.Pharmacol. 35, 456 - 459 (1969)

32 Gladtke, E. und Hattingberg, H.M. von Pharmakokinetik
S. 3-27, 1.Aufl. Berlin: Springer 1973

33 Greenway, C.V. and Lawson,A.E. The effect of haemorrhage on venous return and regional blood flow in the anaesthetized cat
J.Physiol. 184, 856-871 (1966)

34 Greenway, C.V. and Oshiro, G. Comparison of the effects of hepatic nerve stimulation on arterial and portal flows and blood content in the livers of anaesthetized cats and dogs
J.Physiol. 227, 487-501 (1972)

35 Hahnloser, P., Tibblin, S. und Kock, N.G. Experimentelle Untersuchung über die Wechselbeziehung zwischen Blutstrom der A. hepatica und V.portae
Helv.chir.Acta 41, 29 - 34 (1974)

36 Hanson, K.M. Vascular response of intestine and liver to intravenous infusion of vasopressin
Am.J.Physiol. 219, 779-784 (1970)

37 Hanson, K.M. Escape of the liver vasculature from adrenergic vasoconstriction
Proc.Soc.exp.biol.Med. 141, 385-390 (1972)

38 Harms, V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation
S. 66-80 1. Aufl. Kiel: V.Harms 1976

39 Hempel, V., Fleischmann, R., Hess, U., Heller, W. Leberfunktionsteste (Galaktose Elimination und 14 C Aminopyrin Demethylierung) vor und nach Herzoperation in extrakorporaler Zirkulation
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 84, 1096-1098 (1978)

40 Hill, J.D., Lees, M.H., Malinow, M.R., Ochsner, A.J., Thomas, C. Regional blood flows in unanaesthetized rhesus monkeys during myocardial infarction
Cardiovasc.Res. 7, 375-382 (1973)

41 Hoffmeister,H.-E. Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Leberdurchblutung bei Pfortaderhochdruck
Habil.Schrift Stuttgart: Hippokrates 1963

42 Hoffmeister,H.-E., Stunkat, R. und Pommer, U. Experimentelle Untersuchungen über die Leberdurchblutung beim extrakorporalen Kreislauf
Z.exp.Chir. 5, 177-183 (1972)

43 Hofstätter, P.R. Psychiologie S. 300 - 309
Neuausgabe Frankfurt: Fischer tb 1974

44 Imamura, M. und Clowes, G.H.A. Hepatic blood flow and oxygen consumption in starvation, sepsis and septic shock
Surg.Gynecol.Obstet. 141, 27-34 (1975)

45 Immich, H. Medizinische Statistik
S. 408-439 Stuttgart: F.K.Schattauer 1974

46 Juhl,B. and Einer-Jensen,N. Hepatic blood flow and cardiac output during halothane anesthesia an animal study
Acta anaesthesiol.scand.18, 114-122 (1974)

47 Katz,M.L. and Bergman,E.N. Simultaneous measurements of hepatic and portal venous blood flow in the sheep and dog
Am.J.Physiol. 216, 946-952 (1969)

48 Keidel, W.D. Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
S. 6-1 bis 6-42
4.Aufl. Stuttgart: Thieme 1975

49 Kennedy,W.F.Jr., Everett, G.B., Cobb, L.A., Allen,G.D. Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high peridural anesthesia in normal man
Anesth.Analg. 50, 1069-1077 (1971) (Cleve)

50 Ketterer,S.G., Wiegand,B.D. and Rapaport,E. The excretion of indocyanine green and its use in the estimation of hepatic blood flow
Clin.Res. 7, 71 (1959)

51 Kilman, J.W. Effect of chlorpromazine on peripheral blood flow
Surgery 66, 886 - 890 (1969)

52 Kovách, A.G.B., Mitsányi,A., Monos,E., Nyári, I., Sulyok,A. Control of organ blood flow following hemorrhage
Adv.exp.med.Biol. 33, 1-17 (1972)

53 Krarup, N. The effect of hemorrhage on hepatosplanchnic hemodynamics, liver function and hepatic metabolism
Acta Physiol.scand. 89, 269-277 (1973)

54 Krasina,G.A., Serbin,V.I., Azizova, D.S.
Sravnitelnye dannye vnutripechen - ochnoi vnutriserdechnoi gemodinamiki u detei s mitralnymi porokami serdtsa do i posle ikh khirurgicheskogo lecheniia v usloviiakh iskusstyennogo krovoobrashcheniia
Vopr.Okhr.Materin.Det. 20, 46-50 (1975)

55 Krautzberger,W., Clevert,D., Keilbach,H., Kleine,H.O., Weidemann,H., Grossesiestrup, C., Affeld, K., Henning, E., Kless, H., Mohnhaupt,R., Unger,V., Bücherl,E.S.
Beobachtungen an 10 Kälbern, die den Totalersatz des Herzens mehr als 100 Stunden überlebten
Thoraxchirurgie 24, 232-240 (1976)

56 Larsen,J.A., Krarup,N. and Munck,A. Liver hemodynamics and liver function in cats during graded hypoxic hypoxemia
Acta physiol.scand. 98, 257-262 (1976)

57 Leevy,C.M., Smith,F., Longueville,J., Paumgartner,G., Howard,M. Indocyanine green clearance as a test for hepatic function
J.A.M.A. 200, 148-152 (1967)

58 Leevy, C.M., Stein,S.W., Cherrik,G.R., Davidson,C.
Indocyanine green clearance: A test of liver exkretory function
Clin.Res. 7, 290 (1959)

59 Lepert,R., Orlowski,T., Mádry,K. Hepatic blood flow, oxygen consumption and vascular resistance in the liver during extracorporal circulation with hemodilution in normothermia
Acta.med.pol. 18, 29-45 (1977)

60 Liehr,H., Grün,M. und Thiel,H. Die Durchblutung der pathologisch veränderten Leber
Anästh.Inform. 18, 11-19 (1977)

61 Little,B., Billiar,R.B., Bougas,J., Tait,J.F.
The splanchnic clearance rate of progesterone in patients with cardiac diseases
J.clin.endocrinol.Metab. 36, 1222-1229 (1973)

62 Loisance,D.Y. et Lenriot,J.P. Revue critique des méthodes de mesure du débit hépatique en expérimentation animale et en clinique humaine
Coeur med.interne 11, 547-557 (1972)

63 Lutz,J., Peiper,U. und Bauereisen,E. Auftreten und Verhalten veno-vasomotorischer Reaktionen in der Leberstrombahn
Pflügers Arch. 299, 311-325 (1968)

64 Matsuno,H. A method for the measurement of the ratio of hepatic arterial and portal flow with the electric conductivity method Jap.Circ.J. 33, 387-391 (1969)

65 Messerli,F.H., de Carvalho,J.G., Christie,B., Frohlich, E.D. Systemic and regional hemodynamics in low, normal and high cardiac output borderline hypertension Circulation 58, 441-448 (1978)

66 Mostbeck,A., Peschl,L., Schüller,J. und Neumayr,A. Simultane Untersuchung von Funktionsparametern der Leber und der Niere unter dem Einfluß von Dopamin Wien.klin.Wochenschr. 87, 639-642 (1975)

67 Nesvetov,A.M. Pechenochno-pochechnaia nedostatochnost' v khirurgicheskói klinike Khirurgiia 45, 65-69 (1969)

68 Nies,A.S., Shand,D.G., Wilkinson,G.R. Altered hepatic blood flow and drug disposition Clin.Pharmacokin. 1, 135-155 (1976)

69 Oelert,H. und Dragojevic Diskussion Thoraxchirurgie 17, 502-503 (1969)

70 Oster,H., Stanley,T.H., Olsen,D.B., Nielsen,M. and Kolff,W.J. Regional blood flow after intaaortic ballon pumping before and after cardiogenic shock Trans.Am.Soc.Artif.intern organs 20 B, 721-723 (1974)

71 Paumgartner,G. The handling of indocyanine green by the liver Schweiz.med.Wochenschr. 105, suppl. 1-26 (1975)

72 Pichlmayr,I. Untersuchungen über die prä-, intra- und postoperative Radiogold- und Bromthaleinclearance bei Patienten mit Herzvitien Z.Kreislaufforsch. 58, 649-662 (1969)

73 Pichlmayr,I. Leberdurchblutung, Herzminutenvolumen und andere Kreislaufgrößen unter Einwirkung verschiedener Narkosemittel beim Hund Z.Kreislaufforsch. 58, 759-773 (1969)

74 Preisig,R. Die Beziehung zwischen Leberdurchblutung und -funktion: klinische Relevanz Z.Gastroenterol. 13, 104-112 (1975)

75 Preisig,R., Bircher, J. und Paumgartner,G.
Physiologic and pathophysiologic aspects of the hepatic hemodynamics
Prog.Liver Dis. 4, 201-216 (1972)

76 Pushkar,J.T. and Goncharova,L.V. Study of lesser circulation peculiarities with the help of impedance rheoplethysmography (rheography) in patients with acute myocardial infarction
Bibl.cardiol. 1975, 195-200

77 Rapaport,E., Ketterer,S.G. and Wiegand,B.D. Hepatic clearance of indocyanine green
Clin.Res. 7, 289-290 (1959)

78 Rastan,H. Postoperative Leberschäden nach HLM-Operationen
Thoraxchirurgie 17, 499-501 (1969)

79 Richards,T.G., Tindall,V.R. and Young,A. A modification of the bromsulphthalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile
Clin.Sci. 18, 499-511 (1959)

80 Rietbrock,I. Leber in Anaesthesie und Intensivtherapie
Einführungsreferat Würzburg

81 Ritz,R., Cavanilles,J., Michaels,S., Shubin,H. and Weil, M.H. Disappearance of indocyanine green during circulatory shock
Surg.Gynecol.Obstet. 136, 57-61 (1973)

82 Schneider,M. Einführung in die Physiologie des Menschen
16.Aufl. Berlin: Springer 1971

83 Shaldon,S., Chiandussi,L., Guevara,L., Caesar,J. and Sherlock.S. The estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat-denatured human serum albumin labelled with $I^{131}$
J.clin.Invest. 40, 1346-1354 (1961)

84 Siegenthaler,W. Klinische Pathophysiologie
4.Aufl. Stuttgart: Thieme 1979

85 Skivolocki,W.P., Pace,W.G. and Thomford,N.R. Effect of arfonad on the splanchnic and hepatic circulation
Am.J.Surg. 123, 694-697 (1972)

86 Slater,G., Vladeck,B.C., Bassin,R. and Shoemaker,W.C. Sequential changes in hepatic blood flows during hemorrhagic shock
Am.J.Physiol. 223, 1428-1432 (1972)

87 Stenson,R.E., Constantino, R.T. and Harrison,D.C.
Interrelationships of hepatic blood flow, cardiac output and blood levels of lidocaine in man
Circulation 18, 205-211 (1971)

88 Stoeckel,H. Bluttransfusion und Leberfunktion
Referat auf der Anaesthesie-Tagung in Heidelberg am 29./30.5.1964
Stuttgart: Thieme 1964

89 Struck,E. Enzymaktivitätsmessungen vor und nach Herzoperationen zur Erfassung einer operativen Leberschädigung
Thoraxchirurgie 17, 494-498 (1969)

90 Thiel,H. Hämodynamische Untersuchungen zur Leberdurchblutung unter besonderer Berücksichtigung der Arteria hepatica
Fortschr.Med. 95, 1741-1744 (1977)

91 Ulrich,B. Leberdurchblutungsmessung mittels eines Ultraschall-Doppler-Flußmeßgerätes
Fortschr.Med. 95, 2292-2296 (1977)

92 Voigt,E. Druckmessung und Herz-Zeit-Volumen-Bestimmung beim Schwerverletzten
Bericht über die Tagung in Murnau des LV Bayern der gewerblichen Berufsgenossenschaften am 25.September 1976

93 Waldschmidt,J., Haering,R., Pérez R.de P. und Tung,L.C.
Experimentelle Untersuchung über den Einfluß der Zwerchfellmotorik und des abdominellen Druckes auf die Leberdurchblutung
Thoraxchirurgie 18, 114-121 (1970)

94 Wernze,H. und Spech, H.J. Funktionsdiagnostik der Leber mit Farbstoffen
Dtsch.med.Wochenschr. 101, 620-622(1976)

95 Wernze,H., Brachtel,D. und Spech,H.J. Leber- und Blutdruckregulation
Z.Gastroenterol. 13, 120-131 (1975)

96 Wiklund,L. Postoperative hepatic blood flow and its systemic circulation and blood gases during splanchnic blockade and fentanyl analgesia
Acta anaesth.scand. 19, suppl.58 5-28 (1975)

97 Wiklund,L., Tucker,G.T. and Engberg,G. Influence of intravenously administred ephedrine on splanchnic haemodynamics and clearance of lidocaine
Acta anaesth.scand. 21, 275-281 (1977)

98 Woodcock,J. Clinical blood flow measurement
Biomed.Eng. 9, 103-105 (1974)

99 Wyler,F. Effect of general anesthesia on distribution of cardiac output and organ blood flow in the rabbit: halothane and chloralose-urethane
J.Surg.Res. 17, 381-386 (1974)

100 Yudkin,J., Cohen,R.D. and Slack,B. The haemodynamic effects of metabolic acidosis in the rat
Clin.Sci.Mol.Med. 50, 177-184 (1976)

101 Zimmerman,W.E., Rehfeld,K. und Bannert,P. Die Auswirkung kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen auf das Niedrucksystem des portalen und pulmonalen Kreislaufs im Schock
Langenbecks Arch.Chir. 327, 1028-1035 (1970)

Lebenslauf

Am 11.01.54 wurde ich als 1. Kind von Dr.med. Ingeborg Liebendörfer geb. Walter und des Dr.med. Günther Liebendörfer, Facharzt für HNO, in Stuttgart geboren. Die Familie übersiedelte nach Böblingen, als ich 2 Jahre alt war. Nach der Grundschule in Böblingen besuchte ich das Goldberg - Gymnasium in Sindelfingen, wo ich nach 6 Jahren das Latinum ablegte. Die Oberstufe absolvierte ich auf dem Wirtschaftsgymnasium Böblingen. 1973 bestand ich dort das Abitur mit der Abschlußnote 2,0.
Darauf folgten 15 Monate Wehrdienst.
Mit dem Wintersemester 74/75 begann ich mit dem Studium der Biochemie an der Universität Tübingen. Bereits 1 Jahr später brach ich diesen Studiengang nach bestandenem Vordiplom Teil I ab, da ich schon zum Sommersemester 75 eine Zulassung zum Medizinstudium, ebenfalls in Tübingen, erhalten hatte.
Am 29.10.81 legte ich nach Beendigung des praktischen Jahres am Kreiskrankenhaus Böblingen den 3. Teil der ärztlichen Prüfung mit dem Wahlfach Kinderheilkunde ab.
Am 06.06.80 heiratete ich Brigitte Bayha.